



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Fenfluramin D-642

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	5
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B.	Bewertungsverfahren	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung.....	36
2.1	Nutzenbewertung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41

3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme der Zogenix GmbH	43
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE).....	128
5.3	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	134
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	142
D.	Anlagen.....	147
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	147

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Fintepla mit dem Wirkstoff Fenfluramin wurde am 1. Februar 2021 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Fenfluramin ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. September 2019 beschlossen, gemäß § 35a Abs. 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Abs. 1 VerfO eine Nutzenbewertung für Fenfluramin in der Indikation zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom bei Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren und Erwachsenen zu veranlassen.

Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 1. Februar 2021 beim G-BA eingereicht. Am selben Tag startete das Bewertungsverfahren.

Fenfluramin D-642 ist zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-06) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fenfluramin nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fenfluramin D-642 (Fintepla) gemäß Fachinformation

Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fenfluramin wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien Studie 1 und 1504 vor. Ergänzend wurde die Extensionsstudie 1503 zur Sicherheit herangezogen.

Studien 1 und 1504

Bei Studie 1 (Studie 1501 und 1502 zusammengefasst) handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich der fachinformationskonform dosierte Studienarm mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und der Studienarm mit Placebo relevant. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre). Die Studienmedikation erfolgte als Zusatztherapie zur bestehenden antiepileptischen Therapie, wobei der Einsatz von Stiripentol in Studie 1501 ausgeschlossen und in Studie 1502 möglich war. Für Personen mit

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stiripentol als Basistherapie war die Fenfluramin-Dosis auf 0,4 mg/kg/Tag festgesetzt. Die Therapie erfolgte damit fachinformationskonform. Primäres Zielkriterium der Studie war die Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle von Baseline zur Titrations- und Erhaltungsphase.

Studie 1504 wies einen ähnlichen Aufbau auf: In dieser Studie wurden die Patientinnen und Patienten 1:1 auf 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin und Placebo randomisiert. Alle Studienteilnehmenden erhielten als Basistherapie Stiripentol. Die Therapie mit Fenfluramin erfolgte damit fachinformationskonform.

Die Studien gliederten sich in eine 6-wöchige Baselinephase, eine kontrollierte Titrationsphase (Studie 1: 2 Wochen, Studie 1504: 3 Wochen) und eine kontrollierte 12-wöchige Erhaltungsphase. Studienteilnehmende konnten im Anschluss an der einarmigen Extensionsstudie 1503 teilnehmen. In dem Fall folgte auf die Erhaltungsphase eine 2-wöchige Transitionsphase, in der die Therapie auf 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin umgestellt wurde. Sofern die Studienteilnehmenden nicht in die Extensionsstudie 1503 übergangen, durchliefen die Patientinnen und Patienten stattdessen eine 2-wöchige Auswaschphase. Für diese Studienteilnehmenden folgte zudem eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase.

Studie 1503

Bei Studie 1503 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, noch laufende, offene Phase-III-Extensionsstudie, in die Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 18 Jahren nach Abschluss der Studien 1501, 1502 und 1504 eingeschlossen werden können. Eine vor Studienbeginn bestehende stabile Begleitmedikation mit mindestens einem Antiepileptikum wird fortgeführt. Primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Fenfluramin als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom. Es liegen Ergebnisse einer Interimsanalyse vor.

Die Studie gliedert sich in eine 24-monatige Behandlungsphase (beginnend mit 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin im ersten Monat) und eine bis zu 2-wöchige Auswaschphase mit einer Abschlussvisite zwei Wochen nach vorzeitigem Studienabbruch oder nach Studienende. Daran schließt sich eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase an.

Die Extensionsstudie liefert für die Nutzenbewertung damit Erkenntnisse über den vergleichenden Zeitraum von 14 bzw. 15 Wochen der randomisiert kontrollierten Studien hinaus. Die ergänzende Berücksichtigung der Sicherheitsergebnisse findet vor dem Hintergrund des im European public assessment report (EPAR) beauftragten Studienregisters zur Langzeitsicherheit von Fenfluramin statt. Gleichzeitig ist eine Berücksichtigung der Extensionsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit aufgrund der niedrigen Aussagekraft unkontrollierter Daten nicht erforderlich.

Mortalität

In den Studien 1 und 1504 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle

Die Anzahl der Anfälle wurde nach Art und Dauer täglich von der Betreuungsperson oder der Testperson in einem Tagebuch erfasst. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunkts immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen, welche während der Screeningvisite eine Einführung in den Gebrauch des Tagebuchs erhielt.

Als konvulsive Krampfanfälle wurden hemiklonische, fokale mit beobachtbaren, motorischen Anzeichen, generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert tonisch-klonische, tonische, klonische und tonische/atonische Anfälle zusammengefasst.

In beiden Studien (Studie 1 + 1504) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin, basierend auf der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zwischen der Baseline-Periode und der Titrations- und Erhaltungsphase. Als Sensitivitätsanalyse wurde der Gruppenunterschied in der Veränderung gegenüber Baseline für die Erhaltungsphasen berechnet und ergab in beiden Studien ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Fenfluramin.

Zusätzlich zu den Gruppenunterschieden werden Responderanalysen herangezogen. Hier ergaben sich für Responder mit einer Reduktion konvulsiver Anfälle um ≥ 25 , ≥ 50 und ≥ 75 konsistent statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Fenfluramin. Diese statistisch signifikanten Vorteile bestätigten sich in den nachgereichten Meta-Analysen.

Auch im Endpunkt Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 % ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Fenfluramin gegenüber Placebo, der ebenfalls durch eine Meta-Analyse bestätigt wurde.

In der Analyse des Endpunkts der Veränderung nicht-konvulsiver Anfälle (fokale Anfälle ohne klare motorische Komponente, Absencen oder atypische Absencen, myoklonische Anfälle sowie andere nicht klassifizierte Anfälle) wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die bereits zur Baseline nicht-konvulsive Anfälle berichteten. Es handelt sich also nicht um die gesamte fachinformationskonforme Teilpopulation, wodurch den Ergebnissen eine begrenzte Aussagekraft zukommt. Es ist in Studie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen nicht jedoch in Studie 1504. [

Status epilepticus (ergänzend)

Als „Status epilepticus“ wurde ein länger andauernder epileptischer Anfall oder eine Reihe von Anfällen bezeichnet, bei denen die Testperson zwischen den ictalen Ereignissen das Bewusstsein nicht wiedererlangt. Es gibt unterschiedliche Angaben zur Dauer, ab der ein epileptischer Anfall als Status epilepticus eingestuft wurde. Zudem wurde der Status epilepticus u.a. als Sicherheitsereignis erfasst, weswegen unklar ist, inwiefern eine Zuordnung zu der Kategorie „Morbidity“ valide ist. Insgesamt ist zudem unklar, inwiefern tatsächlich eine vollständige Erfassung aller Ereignisse eines Status epilepticus in den Studien stattfand. Der Endpunkt wird daher ergänzend dargestellt und bei der Darstellung der Anfallsdauer verortet.

Hospitalisierungen (ergänzend)

Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen wurden nach Befragung der Betreuungspersonen im elektronischen Berichtsbogen zur Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten erfasst. Darüber hinaus wurden Hospitalisierungen im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es finden sich keine Angaben, inwiefern die Zuordnung von Anfällen zu Hospitalisierungen standardisiert stattfand. Für die Endpunkte „Status epilepticus“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, in denen ebenfalls Hospitalisierungen erfasst wurden, erfolgte zudem ggf. eine Doppelerfassung von Hospitalisierungen. Es ist unklar, inwiefern diese Ereignisse für die Auswertungen separiert wurden. Aufgrund der dargestellten Limitationen wird der Endpunkt im vorliegenden Fall ergänzend dargestellt.

Klinischer Gesamteindruck (CGI-I)

Die Veränderung im klinischen Gesundheitszustand wurde in der Studie mittels Clinical Global Impression scale – Improvement (CGI-I) durch Betreuungspersonen bewertet.

Trotz der subjektiven Einschätzung durch den Betreuer ist das Instrument im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist zwar die Selbsteinschätzung der Patienten zu ihrem Krankheitszustand für die Nutzenbewertung zu bevorzugen, in der vorliegenden Erkrankung Dravet-Syndrom kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten aufgrund kognitiver Einschränkungen dazu nicht in der Lage ist. Der Endpunkt kann daher für diese Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es zeigten sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied in den Anteilen der Personen mit Verbesserungen gegenüber den Anteilen ohne Veränderungen / mit Verschlechterungen zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin. Eine Meta-Analyse bestätigte diese Ergebnisse.

Die Auswertung zur Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen Fenfluramin und Placebo.

Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P

Beim Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) handelt es sich um ein Instrument zur Einschätzung exekutiver Funktionen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren. Exekutive Funktionen beziehen sich auf die Kontrolle von Kognition, Emotionen und Verhalten. Der BRIEF liegt in drei Versionen vor: für Eltern, Lehrer und zur Selbstbeurteilung (ab 11 Jahren).

Beim Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version (BRIEF-P) handelt es sich um eine Version des Instruments, bei welchem Vorschulkinder im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren und 11 Monaten mittels Elternfragebogen erfasst werden.

Auch die Instrumente BRIEF und BRIEF-P können trotz der subjektiven Einschätzung durch den Betreuer im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund bestehender kognitiver Einschränkungen der Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Hinsichtlich des BRIEF wurde nur in Studie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fenfluramin und Placebo in den Veränderungen gegenüber Baseline für den Gesamtwert und für die zugrundeliegenden Indizes festgestellt.

Für den Gesamtwert des BRIEF-P zeigten weder Studie 1, noch Studie 1504 statistisch signifikante Veränderungen gegenüber Baseline.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Pediatric Quality of Life Inventory 4.0. (PedsQL)-Fragebogen erhoben.

Der PedsQL 4.0 erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Es kamen in den Studien 1 und 1504 die altersgerechten Versionen für die Altersgruppen 2–4, 5–7, 8–12 und 13–18 Jahre zum Einsatz, wobei die Versionen zur Fremdeinschätzung durch die Eltern/Betreuungspersonen verwendet wurden.

Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen. Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

In Studie 1 zeigte sich für den Gesamtscore des PedsQL ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, dessen klinische Relevanz auf Basis von Hedges' g unklar bleibt. Sowohl für Studie 1504 als auch für die gepoolte Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen. Insgesamt kann also kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festgestellt werden.

Nebenwirkungen

Es traten nur geringe numerische Unterschiede hinsichtlich schwerer und schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (UE) sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Dabei traten mit Ausnahme von SUE in Studie 1504 jeweils mehr Ereignisse im Verumarm auf. Effektschätzer lagen nicht vor, weswegen keine Bewertung möglich ist. Für spezifische Nebenwirkungen liegen ebenfalls keine Effektschätzer vor.

Mit der Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer stratifizierte relative Risiken auf Einzelstudien- sowie für die entsprechenden Meta-Analysen für die Endpunkte Schwerwiegendes UE und UE von besonderem Interesse vor. Hierbei zeigten sich in den gepoolten Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Fenfluramin zur Behandlung von Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom liegen Ergebnisse der 14- bzw. 15-wöchigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie 1 und Studie 1504 vor.

In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

In der Kategorie Morbidität ist eine Reduktion der Anfallshäufigkeit im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz. Es zeigte sich für die in diesem Anwendungsgebiet klinisch relevanten Endpunkte Häufigkeit konvulsiver Anfälle und Reduktion konvulsiver Anfälle um 75%, 50% und 25%, sowie Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle über 0% ein statistisch signifikanter Vorteil von Fenfluramin gegenüber Placebo in beiden Studien. Die Ergebnisse zum klinischen Gesundheitszustand, beurteilt durch den Betreuer mittels CGI-I, unterstützen das Ergebnis. In den Fenfluramin-Armen beider Studien wurde signifikant häufiger eine Verbesserung des Gesundheitszustands notiert. Für den Endpunkt Exekutive Funktion mittels BRIEF zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Studie 1, nicht jedoch in Studie 1504. Für die weiteren bewertungsrelevanten Morbiditätsendpunkte (nicht-konvulsive Anfälle, Exekutive Funktion mittels BRIEF-P) zeigen sich keine relevanten Effekte. Die Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität werden insgesamt als beträchtlich bewertet.

In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Vorteile von Fenfluramin in den Auswertungen des PedsQL-Fragebogens. In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in Schwerwiegenden UE und UE von besonderem Interesse keine signifikanten Unterschiede, für Schwere UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Fenfluramin zur Behandlung von Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als beträchtlich ein.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 14- bzw. 15-wöchigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphasen der Studien 1 und 1504.

Das Verzerrungspotential für beide Studien auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Unsicherheiten entstehen durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer und die geringe Größe der Studienpopulation, die insbesondere für die abschließende Beurteilung der Sicherheit von Fenfluramin im Hinblick auf das Risiko des Auftretens eines Herzklappenvitiums, einer pulmonalen arteriellen Hypertonie und von Wachstumsstörungen nicht ausreicht. Zudem basiert die vorliegende Bewertung ausschließlich auf Studienergebnissen für Kinder von 2 – 18 Jahren. Ergebnisse, bei denen die Behandlung mit Fenfluramin bei Erwachsenen untersucht wurde, liegen hingegen nicht vor.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Fintepla“ mit dem bekannten Wirkstoff Fenfluramin.

Fintepla wurde als Orphan Drug für die Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika zugelassen.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der RCTs Studie 1 und Studie 1504 vor, in denen Fenfluramin mit Placebo verglichen wurde.

In den Studien traten keine Todesfälle auf.

Für die Häufigkeit konvulsiver Anfälle und die Reduktion konvulsiver Anfälle um 75%, 50% und 25% zeigten sich statistisch signifikante und relevante Vorteile von Fenfluramin. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand (CGI-I) unterstützen das Ergebnis.

In der Lebensqualität ergaben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede (PedsQL-Fragebogen).

Aus den Ergebnissen zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Schwerwiegende UE und UE von besonderem Interesse keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, da keine Daten zu erwachsenen Patienten vorgelegt wurden, die Studiendauer für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz und die Größe der Studienpopulation als klein anzusehen ist.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 450 – 2450) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG. Unsicherheiten bestehen insbesondere im Hinblick auf die unterschiedliche Methodik bei den identifizierten Studien zur Ermittlung der Prävalenzspanne. Zudem bestehen rechnerische sowie methodische Unklarheiten bei der Bestimmung der Überlebensraten. Bei der Untergrenze wurde, ohne bestehende Notwendigkeit, die Mortalität berücksichtigt. Insgesamt ist bei der Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen, die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fintepla (Wirkstoff: Fenfluramin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fenfluramin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Epilepsie erfahrene Ärzte erfolgen.

Im European Public Assessment Report (EPAR) wird darauf hingewiesen, dass Fenfluramin nicht bei Erwachsenen untersucht wurde.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Fenfluramin verschreibt, abgibt und verabreicht und für Patienten, welche Fenfluramin erhalten, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal umfasst einen Leitfaden bezüglich des Risikos eines Herzklappenvitiums, der pulmonalen arteriellen Hypertonie und dem nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch zur Gewichtskontrolle.

Das Schulungsmaterial für Patienten umfasst einen Leitfaden bezüglich des Risikos eines Herzklappenvitiums und der pulmonalen arteriellen Hypertonie.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern von 2 bis unter 3 Jahren beträgt 14,1 kg, das von Erwachsenen (≥ 18 Jahre) beträgt 77,0 kg.²

Die Dosierung ist davon abhängig, ob die antiepileptische Begleittherapie Stiripentol enthält. Die Tageshöchstdosis für die Kombinationstherapie ohne Stiripentol beträgt 26 mg und für die Kombinationstherapie mit Stiripentol 17 mg.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet. Bei der Tageshöchstdosis wurde der Verbrauch entsprechend den Angaben in der Fachinformation herangezogen.

Bei der Berechnung wurde die Haltbarkeit der Arzneimittel berücksichtigt und ggf. der durch Ablauf der Haltbarkeit anfallende Verwurf mit eingerechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fenfluramin	2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patienten, die kein Stiripentol einnehmen					

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Fenfluramin	0,35 mg/kg = 4,94 mg - 13 mg	9,88 mg - 26 mg	2 x 4,84mg = 2,2 ml - 2 x 13,2 mg = 6 ml	365	730 x 4,84 mg - 730 x 13,2 mg
Patienten, die Stiripentol einnehmen					
Fenfluramin	0,2 mg/kg = 2,82 mg - 8,6 mg	5,64 mg - 17 mg	2 x 2,86 mg = 1,3 ml - 2 x 8,8 mg = 4 ml	365	730 x 2,86 mg - 730 x 8,8 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fenfluramin	120 ml LSE	2.555,41 €	1,77 €	142,66 €	2.410,98 €
Fenfluramin	360 ml LSE	7.551,45 €	1,77 €	427,99 €	7.121,69 €
Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei der Anwendung von Fenfluramin muss die Herzfunktion mittels Echokardiografie überwacht werden. Die Echokardiografie vor der Behandlung durchgeführt werden, um einen

Ausgangszustand zu ermitteln. Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und anschließend jährlich erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Fenfluramin	GOP 33022 Duplex- Echokardiographie	34,15 €	1	34,15 €

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 1. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fenfluramin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 24. Juni 2021 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2021 30. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Fenfluramin D-642 (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre)

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. August 2021 (BAnz AT 15.09.2021 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fenfluramin D-642 wie folgt ergänzt:**

Fenfluramin

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT 28.09.2021 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2020):

Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Fenfluramin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fenfluramin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI): Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Für schwere unerwünschte Ereignisse (Schwere UE) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie 1: RCT; 14 Wochen

Studie 1504: RCT; 15 Wochen

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 03.05.2021) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
Gesamtmortalität					
Studie 1	40	0	40	0	-
Studie 1504	43	0	44	0	-

Morbidität

Endpunkt; Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo	
	N	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	N	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	LS-Mean- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Prozentualer Unterschied ^b [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver Anfälle (normiert auf 28 Tage)								
Studie 1	40	Baseline: 31,35 (30,56) EoT: 18,24 (31,92)	2,00 (0,12)	40	Baseline: 44,21 (40,18) EoT: 37,50 (37,97)	3,00 (0,12)	-0,98 [-1,30; -0,65] < 0,001	-62,29 [-72,80; - 47,72] < 0,001
Studie 1504	43	Baseline: 27,90 (36,94) EoT: 24,72 (72,05)	1,94 (0,13)	44	Baseline: 21,62 (27,65) EoT: 20,97 (27,70)	2,72 (0,13)	-0,78 [-1,12; -0,44] < 0,001	-54,04 [-67,23; - 35,55] < 0,001
Endpunkt; Studie	Placebo		Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin			
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert			
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 %								
Studie 1	40	14 (35,0)	40	36 (90,0)	0,39 [0,25; 0,60]; < 0,0001			
Studie 1504	44	12 (27,3)	43	30 (69,8)	0,39 [0,23; 0,66]; 0,0004			
Meta- Analyse	0,39 [0,28; 0,54]; < 0,0001							
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 %								
Studie 1	40	5 (12,5)	40	27 (67,5)	0,19 [0,08; 0,44]; 0,0001			

Endpunkt; Studie	Placebo		Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin				
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert				
Studie 1504	44	2 (4,5)	43	23 (53,5)	0,08 [0,02; 0,34]; 0,0004				
Meta-Analyse					0,15 [0,07; 0,31]; < 0,0001				
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %									
Studie 1	40	1 (2,5)	40	20 (50,0)	0,05 [0,01; 0,36]; 0,0028				
Studie 1504	44	1 (2,3)	43	15 (34,9)	0,06 [0,01; 0,47]; 0,0067				
Meta-Analyse					0,06 [0,01; 0,23]; < 0,0001				
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 100 %									
Studie 1	40	3 (7,5)	40	0	n.b.				
Studie 1504	43	1 (2,3)	44	0	n.b.				
Meta-Analyse					n.b.				
Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo				
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert				
Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 %									
Studie 1	40	3 (7,5)	40	14 (35,0)	0,21 [0,07; 0,68]; 0,0088				
Studie 1504	43	10 (23,3)	44	21 (47,7)	0,49 [0,26; 0,91]; 0,0236				
Meta-Analyse					0,40 [0,23; 0,70]; 0,0012				
Endpunkt; Studie	Fenfluramin				Placebo				Fenfluramin vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	LS-Mean-Differenz [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle (normiert auf 28 Tage)									
Studie 1	24	330,73 (756,43)	-207,62 (499,90)	n. v.	21	67,41 (87,42)	66,20 (419,59)	n. v.	n. v. [n. v.]; 0,046
Studie 1504	17	44,57 (74,80)	33,52 (90,97)	n. v.	22	132,46 (485,24)	-29,18 (113,94)	n. v.	n. v. [n. v.]; 0,182

Endpunkt; Studie	Fenfluramin				Placebo				Fenfluramin vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	LS-Mean- Differenz [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (gesamt) (normiert auf 28 Tage)									
Studie 1	40	229,79 (608,66)	-137,65 (401,12)	n. v.	40	79,60 (86,06)	30,38 (298,35)	n. v.	n. v. [n. v.]; < 0,001
Studie 1504	43	45,52 (62,40)	10,39 (76,74)	n. v.	44	87,85 (344,77)	-14,88 (80,73)	n. v.	n. v. [n. v.]; 0,137
Endpunkt; Studie	Fenfluramin				Placebo				Fenfluramin vs. Placebo
	N	Verteilung der Anfälle %		N	Verteilung der Anfälle %		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
		Baseline	Behandlungs- zeitraum		Baseline	Behandlungs- zeitraum			
Dauer von Anfällen									
Studie 1	40			N = 39	40				k. A.
< 2 Minuten		71,6		72,3		69,3	71,3		
2–10 Minuten		24,2		22,9		26,9	26,3		
> 10 Minuten		4,2		4,8		3,9	2,4		
Studie 1504	43			N = 42	44				k. A.
< 2 Minuten		83,5		81,2		76,6	78,1		
2–10 Minuten		15,9		17,1		22,1	20,6		
> 10 Minuten		0,6		1,8		1,3	1,3		
Endpunkt; Studie	Fenfluramin				Placebo				Fenfluramin vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)		N	Personen mit Ereignis n (%)		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
Status epilepticus (ergänzend)									
Studie 1	40	k. A.	14 (35,0)	40	k. A.	11 (27,5)	n. v. [n. v.]; 0,461		
Studie 1504	43	k. A.	14 (32,6)	44	k. A.	8 (18,2)	n. v. [n. v.]; 0,128		
Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen (ergänzend)									
Studie 1	40	k. A.	6 (15,0)	40	k. A.	9 (22,5)	n. v. [n. v.]; 0,568		
Studie 1504	43	k. A.	15 (34,9)	44	k. A.	8 (29,5)	n. v. [n. v.]; 0,651		

Endpunkt; Studie	Placebo		Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin		
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95%-KI];p-Wert		
CGI-I Verbesserung							
Studie 1	40	12 (30,0)	40	26 (65,0)	0,47 [0,28; 0,80]; 0,0049		
Studie 1504	44	16 (36,4)	43	26 (60,5)	0,57 [0,36; 0,90]; 0,0156		
Meta-Analyse						0,53 [0,37; 0,74]; 0,0002	
Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo		
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95%-KI];p-Wert		
CGI-I Verschlechterung							
Studie 1	40	5 (12,5)	40	10 (25,0)	0,49 [0,18; 1,29]; 0,1478		
Studie 1504	43	5 (11,6)	44	3 (6,8)	1,80 [0,46; 7,09]; 0,3982		
Meta-Analyse						0,76 [0,34; 1,68]; 0,4931	
Endpunkt; Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
BRIEF-P / BRIEF							
BRIEF-P – Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)							
Studie 1	6	127,14 (13,87)	0,17 (22,13)	8	138,33 (22,57)	4,13 (7,72)	6,25 [-8,67; 21,17]; 0,3876
Studie 1504	10	129,10 (20,98)	-1,10 (14,75)	9	130,80 (18,68)	-0,56 (9,07)	0,10 [-13,15; 13,36]; 0,9868
BRIEF-P –Inhibitorische Selbstkontrolle-Index (ISCI)							
Studie 1	6	55,43 (6,35)	-3,00 (8,69)	8	57,89 (8,01)	1,13 (4,49)	4,79 [-1,93; 11,52]; 0,1500
Studie 1504	10	55,10 (11,23)	-2,50 (7,82)	9	54,40 (9,52)	0,33 (6,52)	2,02 [-4,69; 8,72]; 0,5297
BRIEF-P – Flexibilitäts-Index (FI)							
Studie 1	6	35,71 (7,78)	0,00 (9,70)	8	40,00 (8,62)	0,00 (3,63)	2,35 [-3,83; 8,53]; 0,4322
Studie 1504	10	35,80 (9,58)	-0,40 (4,22)	9	34,30 (8,12)	0,11 (2,98)	-0,30 [-4,31; 3,71]; 0,8756

BRIEF-P – Metakognitiver Entwicklungs-Index (EMI)							
Studie 1	6	54,57 (10,97)	2,00 (9,34)	8	61,22 (13,01)	2,50 (2,93)	1,28 [-4,98; 7,53]; 0,6706
Studie 1504	10	57,40 (10,61)	0,30 (9,51)	9	59,70 (8,12)	0,11 (6,13)	0,11 [-7,70; 7,92]; 0,9762
BRIEF – Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)							
Studie 1	30	181,39 (40,87)	-11,03 (29,13)	25	177,38 (40,19)	8,92 24,87	18,48 [5,85; 31,11]; 0,0047 Hedges' g [95%-KI]: 0,72 [0,17; 1,27]
Studie 1504	23	183,33 (27,92)	5,17 (28,86)	26	189,42 (29,39)	-2,69 (30,72)	-6,30 [-21,61; 9,00]; 0,4101
BRIEF – Verhaltensregulations-Index (BRI)							
Studie 1	30	75,13 (18,27)	-4,43 (10,47)	25	73,66 (18,13)	3,04 (8,66)	6,99 [2,48; 11,51]; 0,0029 Hedges' g [95%-KI]: 0,76 [0,21; 1,31]
Studie 1504	23	74,75 (11,19)	0,43 (9,64)	26	76,50 (13,62)	-1,19 (9,64)	-1,29 [-6,87; 4,29]; 0,6420
BRIEF – Metakognitions-Index (MI)							
Studie 1	30	106,26 (25,00)	-6,60 (20,68)	25	103,72 (25,12)	5,88 (19,14)	11,32 [2,13; 20,51]; 0,0165 Hedges' g [95%-KI]: 0,62 [0,07; 1,16]
Studie 1504	23	108,58 (20,96)	4,74 (22,06)	26	112,92 (18,46)	-1,50 (22,42)	-4,88 [-15,73; 5,97]; 0,3687
<p>a) ANCOVA mit Stratifizierungsfaktor Alter und Behandlungsgruppe als unabhängige Variablen, logarithmierte Anfallsfrequenz zu Baseline als Kovariate und logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz während der Titrations- und Erhaltungsphase (mit Addition +1 zur Vermeidung des Logarithmus von Null) als abhängige Variable.</p> <p>b) Berechnet aus LS Mean auf der logarithmischen Skala wie folgt: $100 \times [1 - \exp(\text{LS Mean}_{\text{Fenfluramin}} - \text{LS Mean}_{\text{Placebo}})]$.</p> <p>Zur weiteren statistischen Auswertungsmethodik und Endpunkt-Operationalisierung siehe Nutzenbewertung</p> <p>Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (– Preschool Version); CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n. v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt; Studie	Placebo			Fenfluramin			Placebo vs. Fenfluramin
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
Veränderung des PedsQL							
PedsQL – Lebensqualität gesamt							
Studie 1	32/40 (80,0)	48,7 (18,1)	5,9 (15,1)	32/40 (80,0)	45,6 (17,1)	-1,6 (10,4)	-7,58 [-13,44; -1,72]; 0,012 -0,53 [-1,01; -0,04]
Studie 1504	30/43 (69,8)	52,5 (12,1)	-0,9 (11,8)	36/44 (81,8)	50,2 (16,6)	-0,3 (12,4)	-1,17 [-7,05; 4,70] 0,691 -0,03 [-0,51; 0,46]
Gepooltes Hedges' g	-0,27 [-0,62; 0,07]; p = 0,12						
Verwendete Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. v.: nicht verfügbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.							

Nebenwirkungen

Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtraten					
UE					
Studie 1	40	38 (95,0)	40	26 (65,0)	-
Studie 1504	43	42 (97,7)	44	42 (95,5)	-
Meta-Analyse					-
Schwere UE					
Studie 1	40	3 (7,5)	40	2 (5,0)	k.A.
Studie 1504	43	2 (4,7)	44	0 (0)	n.b.
Meta-Analyse					n.b.
SUE					
Studie 1	40	5 (12,5)	40	4 (10,0)	1,17 [0,35; 3,92]; 0,7948
Studie 1504	43	6 (14,0)	44	7 (15,9)	0,87 [0,32; 2,38]; 0,7849

Meta-Analyse					0,98 [0,45; 2,13]; 0,9659
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
Studie 1	40	5 (12,5)	40	0 (0)	n.b.
Studie 1504	43	2 (4,7)	44	1 (2,3)	k.A.
Meta-Analyse					n.b.
AESI					
Studie 1	40	18 (45,0)	40	10 (25,0)	1,84 [0,99; 3,42]; 0,0526
Studie 1504	43	10 (23,3)	44	10 (22,7)	1,03 [0,48; 2,22]; 0,9434
Meta-Analyse					1,47 [0,91; 2,37]; 0,1201
Verwendete Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n.b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

ca. 450 – 2 450 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fintepla (Wirkstoff: Fenfluramin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fenfluramin darf nur durch in der Therapie von Personen mit Epilepsie erfahrenen Ärzten erfolgen.

Im European Public Assessment Report (EPAR) wird darauf hingewiesen, dass Fenfluramin nicht bei Erwachsenen untersucht wurde.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Fenfluramin verschreibt, abgibt und verabreicht und für Patienten, welche Fenfluramin erhalten, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal umfasst einen Leitfaden bezüglich des Risikos eines Herzklappenvitiums, der pulmonalen arteriellen Hypertonie und dem nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch zur Gewichtskontrolle.

Das Schulungsmaterial für Patienten umfasst einen Leitfaden bezüglich des Risikos eines Herzklappenvitiums und der pulmonalen arteriellen Hypertonie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fenfluramin	19 066,83 € - 86 647,23 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistung	34,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Fenfluramin
(Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre)**

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. August 2021 (BAnz AT 15.09.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fenfluramin wie folgt ergänzt:

Fenfluramin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2020):

Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Fenfluramin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fenfluramin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Mai 2021) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	↔	Für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI): Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Für schwere unerwünschte Ereignisse (Schwere UE) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie 1: RCT; 14 Wochen

Studie 1504: RCT; 15 Wochen

Mortalität

Endpunkte; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
Gesamt mortalität					
Studie 1	40	0	40	0	-
Studie 1504	43	0	44	0	-

Morbidität

Endpunkt; Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo	
	N	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	N	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	LS-Mean-Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	Prozentualer Unterschied ^b [95 %-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver Anfälle (normiert auf 28 Tage)								
Studie 1	40	Baseline: 31,35 (30,56) EoT: 18,24 (31,92)	2,00 (0,12)	40	Baseline: 44,21 (40,18) EoT: 37,50 (37,97)	3,00 (0,12)	-0,98 [-1,30; -0,65] < 0,001	-62,29 [-72,80; -47,72] < 0,001
Studie 1504	43	Baseline: 27,90 (36,94) EoT: 24,72 (72,05)	1,94 (0,13)	44	Baseline: 21,62 (27,65) EoT: 20,97 (27,70)	2,72 (0,13)	-0,78 [-1,12; -0,44] < 0,001	-54,04 [-67,23; -35,55] < 0,001

Endpunkt; Studie	Placebo		Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 %					
Studie 1	40	14 (35,0)	40	36 (90,0)	0,39 [0,25; 0,60]; < 0,0001
Studie 1504	44	12 (27,3)	43	30 (69,8)	0,39 [0,23; 0,66]; 0,0004
Meta-Analyse					0,39 [0,28; 0,54]; < 0,0001



Endpunkt; Studie	Placebo		Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 50 %					
Studie 1	40	5 (12,5)	40	27 (67,5)	0,19 [0,08; 0,44]; 0,0001
Studie 1504	44	2 (4,5)	43	23 (53,5)	0,08 [0,02; 0,34]; 0,0004
Meta-Analyse	0,15 [0,07; 0,31]; < 0,0001				
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 75 %					
Studie 1	40	1 (2,5)	40	20 (50,0)	0,05 [0,01; 0,36]; 0,0028
Studie 1504	44	1 (2,3)	43	15 (34,9)	0,06 [0,01; 0,47]; 0,0067
Meta-Analyse	0,06 [0,01; 0,23]; < 0,0001				
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 100 %					
Studie 1	40	3 (7,5)	40	0	n. b.
Studie 1504	43	1 (2,3)	44	0	n. b.
Meta-Analyse	n. b.				

Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	
Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 %					
Studie 1	40	3 (7,5)	40	14 (35,0)	0,21 [0,07; 0,68]; 0,0088
Studie 1504	43	10 (23,3)	44	21 (47,7)	0,49 [0,26; 0,91]; 0,0236
Meta-Analyse	0,40 [0,23; 0,70]; 0,0012				

Endpunkt; Studie	Fenfluramin				Placebo				Fenfluramin vs. Placebo LS-Mean-Differenz [95 %-KI] p-Wert
	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle (normiert auf 28 Tage)									
Studie 1	24	330,73 (756,43)	-207,62 (499,90)	n. v.	21	67,41 (87,42)	66,20 (419,59)	n. v.	n. v. [n. v.]; 0,046
Studie 1504	17	44,57 (74,80)	33,52 (90,97)	n. v.	22	132,46 (485,24)	-29,18 (113,94)	n. v.	n. v. [n. v.]; 0,182
Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (gesamt) (normiert auf 28 Tage)									
Studie 1	40	229,79 (608,66)	-137,65 (401,12)	n. v.	40	79,60 (86,06)	30,38 (298,35)	n. v.	n. v. [n. v.]; < 0,001
Studie 1504	43	45,52 (62,40)	10,39 (76,74)	n. v.	44	87,85 (344,77)	-14,88 (80,73)	n. v.	n. v. [n. v.]; 0,137



Endpunkt; Studie	Fenfluramin			N	Placebo		Fenfluramin vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
	N	Verteilung der Anfälle %			N	Verteilung der Anfälle %		
		Baseline	Behandlungs- zeitraum			Baseline		Behandlungs- zeitraum
Dauer von Anfällen								
Studie 1	40		N = 39	40			k. A.	
< 2 Minuten		71,6	72,3		69,3	71,3		
2 – 10 Minuten		24,2	22,9		26,9	26,3		
> 10 Minuten		4,2	4,8		3,9	2,4		
Studie 1504	43		N = 42	44			k. A.	
< 2 Minuten		83,5	81,2		76,6	78,1		
2 – 10 Minuten		15,9	17,1		22,1	20,6		
> 10 Minuten		0,6	1,8		1,3	1,3		

Endpunkt; Studie	Fenfluramin		N	Placebo		Fenfluramin vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
	N	Personen mit Ereignis n (%)		N	Personen mit Ereignis n (%)		
Status epilepticus (ergänzend)							
Studie 1	40	k. A.	14 (35,0)	40	k. A.	11 (27,5)	n. v. [n. v.]; 0,461
Studie 1504	43	k. A.	14 (32,6)	44	k. A.	8 (18,2)	n. v. [n. v.]; 0,128
Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen (ergänzend)							
Studie 1	40	k. A.	6 (15,0)	40	k. A.	9 (22,5)	n. v. [n. v.]; 0,568
Studie 1504	43	k. A.	15 (34,9)	44	k. A.	8 (29,5)	n. v. [n. v.]; 0,651

Endpunkt; Studie	Placebo		N	Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
	N	Personen mit Ereignis n (%)		N	Personen mit Ereignis n (%)	
CGI-I Verbesserung						
Studie 1	40	12 (30,0)	40	26 (65,0)	0,47 [0,28; 0,80]; 0,0049	
Studie 1504	44	16 (36,4)	43	26 (60,5)	0,57 [0,36; 0,90]; 0,0156	
Meta- Analyse						0,53 [0,37; 0,74]; 0,0002

Endpunkt; Studie	Fenfluramin		N	Placebo		Fenfluramin vs. Placebo Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
	N	Personen mit Ereignis n (%)		N	Personen mit Ereignis n (%)	
CGI-I Verschlechterung						
Studie 1	40	5 (12,5)	40	10 (25,0)	0,49 [0,18; 1,29]; 0,1478	
Studie 1504	43	5 (11,6)	44	3 (6,8)	1,80 [0,46; 7,09]; 0,3982	
Meta- Analyse						0,76 [0,34; 1,68]; 0,4931

Endpunkt; Studie	Fenfluramin		N	Placebo		Fenfluramin vs. Placebo LS-Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert
	N	Baseline MW (SD)		Veränderung zu Baseline MW (SD)	N	

BRIEF-P/BRIEF

BRIEF-P – Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)



Endpunkt; Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Studie 1	6	127,14 (13,87)	0,17 (22,13)	8	138,33 (22,57)	4,13 (7,72)	6,25 [-8,67; 21,17]; 0,3876
Studie 1504	10	129,10 (20,98)	-1,10 (14,75)	9	130,80 (18,68)	-0,56 (9,07)	0,10 [-13,15; 13,36]; 0,9868
BRIEF-P – Inhibitorische Selbstkontrolle-Index (ISCI)							
Studie 1	6	55,43 (6,35)	-3,00 (8,69)	8	57,89 (8,01)	1,13 (4,49)	4,79 [-1,93; 11,52]; 0,1500
Studie 1504	10	55,10 (11,23)	-2,50 (7,82)	9	54,40 (9,52)	0,33 (6,52)	2,02 [-4,69; 8,72]; 0,5297
BRIEF-P – Flexibilitäts-Index (FI)							
Studie 1	6	35,71 (7,78)	0,00 (9,70)	8	40,00 (8,62)	0,00 (3,63)	2,35 [-3,83; 8,53]; 0,4322
Studie 1504	10	35,80 (9,58)	-0,40 (4,22)	9	34,30 (8,12)	0,11 (2,98)	-0,30 [-4,31; 3,71]; 0,8756
BRIEF-P – Metakognitiver Entwicklungs-Index (EMI)							
Studie 1	6	54,57 (10,97)	2,00 (9,34)	8	61,22 (13,01)	2,50 (2,93)	1,28 [-4,98; 7,53]; 0,6706
Studie 1504	10	57,40 (10,61)	0,30 (9,51)	9	59,70 (8,12)	0,11 (6,13)	0,11 [-7,70; 7,92]; 0,9762
BRIEF – Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)							
Studie 1	30	181,39 (40,87)	-11,03 (29,13)	25	177,38 (40,19)	8,92 24,87	18,48 [5,85; 31,11]; 0,0047 Hedges' g [95 %-KI]: 0,72 [0,17; 1,27]
Studie 1504	23	183,33 (27,92)	5,17 (28,86)	26	189,42 (29,39)	-2,69 (30,72)	-6,30 [-21,61; 9,00]; 0,4101
BRIEF – Verhaltensregulations-Index (BRI)							
Studie 1	30	75,13 (18,27)	-4,43 (10,47)	25	73,66 (18,13)	3,04 (8,66)	6,99 [2,48; 11,51]; 0,0029 Hedges' g [95 %-KI]: 0,76 [0,21; 1,31]
Studie 1504	23	74,75 (11,19)	0,43 (9,64)	26	76,50 (13,62)	-1,19 (9,64)	-1,29 [-6,87; 4,29]; 0,6420
BRIEF – Metakognitions-Index (MI)							
Studie 1	30	106,26 (25,00)	-6,60 (20,68)	25	103,72 (25,12)	5,88 (19,14)	11,32 [2,13; 20,51]; 0,0165 Hedges' g [95 %-KI]: 0,62 [0,07; 1,16]
Studie 1504	23	108,58 (20,96)	4,74 (22,06)	26	112,92 (18,46)	-1,50 (22,42)	-4,88 [-15,73; 5,97]; 0,3687

a ANCOVA mit Stratifizierungsfaktor Alter und Behandlungsgruppe als unabhängige Variablen, logarithmierte Anfallsfrequenz zu Baseline als Kovariate und logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz während der Titrations- und Erhaltungsphase (mit Addition +1 zur Vermeidung des Logarithmus von Null) als abhängige Variable.



b Berechnet aus LS Mean auf der logarithmischen Skala wie folgt: $100 \times [1 - \exp(\text{LS Mean}_{\text{Fenfluramin}} - \text{LS Mean}_{\text{Placebo}})]$.

Zur weiteren statistischen Auswertungsmethodik und Endpunkt-Operationalisierung siehe Nutzenbewertung

Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (- Preschool Version); CGI-I: Clinical Global Impression scale - Improvement; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n. v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt; Studie	Placebo			Fenfluramin			Placebo vs. Fenfluramin
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	LS-MWD [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]

Veränderung des PedsQL

PedsQL – Lebensqualität gesamt

Studie 1	32/40 (80,0)	48,7 (18,1)	5,9 (15,1)	32/40 (80,0)	45,6 (17,1)	-1,6 (10,4)	-7,58 [-13,44; -1,72]; 0,012 -0,53 [-1,01; -0,04]
Studie 1504	30/43 (69,8)	52,5 (12,1)	-0,9 (11,8)	36/44 (81,8)	50,2 (16,6)	-0,3 (12,4)	-1,17 [-7,05; 4,70] 0,691 -0,03 [-0,51; 0,46]
Gepooltes Hedges' g							-0,27 [-0,62; 0,07]; p = 0,12

Verwendete Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. v.: nicht verfügbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

Nebenwirkungen

Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert

Gesamtraten

UE

Studie 1	40	38 (95,0)	40	26 (65,0)	-
Studie 1504	43	42 (97,7)	44	42 (95,5)	-
Meta-Analyse					-

Schwere UE

Studie 1	40	3 (7,5)	40	2 (5,0)	k. A.
Studie 1504	43	2 (4,7)	44	0 (0)	n. b.
Meta-Analyse					n. b.

SUE

Studie 1	40	5 (12,5)	40	4 (10,0)	1,17 [0,35; 3,92]; 0,7948
Studie 1504	43	6 (14,0)	44	7 (15,9)	0,87 [0,32; 2,38]; 0,7849
Meta-Analyse					0,98 [0,45; 2,13]; 0,9659



Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
Studie 1	40	5 (12,5)	40	0 (0)	n. b.
Studie 1504	43	2 (4,7)	44	1 (2,3)	k. A.
Meta-Analyse					n. b.
AESI					
Studie 1	40	18 (45,0)	40	10 (25,0)	1,84 [0,99; 3,42]; 0,0526
Studie 1504	43	10 (23,3)	44	10 (22,7)	1,03 [0,48; 2,22]; 0,9434
Meta-Analyse					1,47 [0,91; 2,37]; 0,1201

Verwendete Abkürzungen:

AESI: UE von besonderem Interesse; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

ca. 450 bis 2 450 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fintepla (Wirkstoff: Fenfluramin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fenfluramin darf nur durch in der Therapie von Personen mit Epilepsie erfahrenen Ärzten erfolgen.

Im European Public Assessment Report (EPAR) wird darauf hingewiesen, dass Fenfluramin nicht bei Erwachsenen untersucht wurde.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Fenfluramin verschreibt, abgibt und verabreicht und für Patienten, welche Fenfluramin erhalten, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal umfasst einen Leitfaden bezüglich des Risikos eines Herzklappenvitiums, der pulmonalen arteriellen Hypertonie und dem nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch zur Gewichtskontrolle.

Das Schulungsmaterial für Patienten umfasst einen Leitfaden bezüglich des Risikos eines Herzklappenvitiums und der pulmonalen arteriellen Hypertonie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fenfluramin	19 066,83 € – 86 647,23 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistung	34,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Fenfluramin zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Februar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Fenfluramin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 9. Juli 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fenfluramin
- **Handelsname:** Fintepla
- **Therapeutisches Gebiet:** Dravet-Syndrom (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Zogenix GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-642)

Modul 1

(pdf 200,39 kB)

Modul 2

(pdf 130,91 kB)

Modul 3

(pdf 636,02 kB)

Modul 4

(pdf 4,43 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/649/>

03.05.2021 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.05.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 2.50 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 368.09 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2021
- Mündliche Anhörung: 08.06.2021
Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.05.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fenfluramin - 2021-02-01-D-642*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/649/>

03.05.2021 - Seite 2 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.06.2021 um 12:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fenfluramin D-642**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Zogenix GmbH	25.05.2021
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)	25.05.2021
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	21.05.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.05.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Zogenix GmbH						
Hipp, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Grünert, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Sturm, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)						
Hamer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Strzelczyk, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Von Spiczak, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Brückmann, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ulrich, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Zogenix GmbH

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Fenfluramin/Fintepla [®]
Stellungnahme von	Zogenix GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

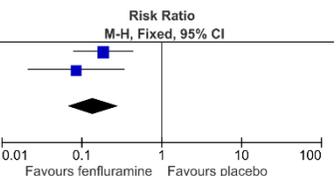
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Dossier wird die ehemals „ZX008-1504 Kohorte 2“ genannte Studie fachinformationskonform „Studie 2“ genannt. „Studie 1“ bezeichnet die zusammengeführte Darstellung der ersten 119 rekrutierten Studienteilnehmenden der randomisiert kontrollierten Studien ZX008-1501 und ZX008-1502. Die 143 nachfolgend randomisierten Studienteilnehmenden der Studien ZX008-1501 und ZX008-1502 werden unter der Bezeichnung „Studie 3“ dargestellt. Diese regulatorisch verankerte Nomenklatur sollte zur Vermeidung von Missverständnissen auch vom G-BA übernommen werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 64, Z. 12 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren bemerken zurecht, dass weder stratifizierte Responderanalysen vorgelegt wurden noch eine Begründung dafür im Modul 4 gegeben wurde.</p> <p>In Kenntnis der nahezu deckungsgleichen Ergebnisse wurden wegen der bei vielen Endpunkten für eine stratifizierte Analyse zu geringen Anzahl an Ereignissen alle dichotomen Endpunkte durchgängig nicht-stratifiziert ausgewertet dargestellt.</p> <p>Wie in den Statistischen Analyseplänen (SAP) zu den Studien 1 und 2 vorgesehen, wurde für die adjustierten Responderanalysen ein logistisches Regressionsmodell mit kategorialer Response-Variable (erreichte xx-Prozentpunkt-Reduktion: ja oder nein) als Funktion der Behandlungsgruppe (Aktiv vs. Placebo), der Altersgruppe (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) und der Anfallshäufigkeit in der Baselinephase verwendet (1, 2).</p> <p>Der direkte Vergleich der Forest Plots von stratifizierten und nicht-stratifizierten Relativen Risiken der in Modul 4 diskutierten Endpunkte „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 %“ und „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %“ illustriert die zuvor getroffene Aussage:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																														
	<p>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$</p> <p>Stratifizierte Analyse (neu)</p>  <p>Nicht-stratifizierte Analyse (3)</p> <table border="1" data-bbox="291 869 1176 1045"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Fenfluramine</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>5</td> <td>40</td> <td>27</td> <td>40</td> <td>53.7%</td> <td>0.19</td> <td>[0.08, 0.43]</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>2</td> <td>44</td> <td>23</td> <td>43</td> <td>46.3%</td> <td>0.08</td> <td>[0.02, 0.34]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>84</td> <td></td> <td>83</td> <td>100.0%</td> <td>0.14</td> <td>[0.07, 0.29]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>7</td> <td></td> <td>50</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi² = 0.93, df = 1 (P = 0.34); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 5.33 (P < 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table>  <p>Der einzige deutliche Unterschied, die Gewichtungen der Studien, ist auf die unterschiedlichen Methoden der statistischen Zusammenfassung der Ergebnisse zurückzuführen. Bei den in dieser Stellungnahme gezeigten Meta-Analysen stratifizierter Auswertungen wurde die inverse Varianzmethode angewendet, bei den in Modul 4 gezeigten, nicht-stratifizierten Analysen das Mantel-Haenszel-Verfahren.</p>	Study or Subgroup	Placebo		Fenfluramine		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	Study 1	5	40	27	40	53.7%	0.19	[0.08, 0.43]	Study 2	2	44	23	43	46.3%	0.08	[0.02, 0.34]	Total (95% CI)		84		83	100.0%	0.14	[0.07, 0.29]	Total events	7		50					Heterogeneity: Chi ² = 0.93, df = 1 (P = 0.34); I ² = 0%								Test for overall effect: Z = 5.33 (P < 0.00001)								
Study or Subgroup	Placebo		Fenfluramine		Weight	Risk Ratio																																																										
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI																																																									
Study 1	5	40	27	40	53.7%	0.19	[0.08, 0.43]																																																									
Study 2	2	44	23	43	46.3%	0.08	[0.02, 0.34]																																																									
Total (95% CI)		84		83	100.0%	0.14	[0.07, 0.29]																																																									
Total events	7		50																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 0.93, df = 1 (P = 0.34); I ² = 0%																																																																
Test for overall effect: Z = 5.33 (P < 0.00001)																																																																

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Zur besseren Lesbarkeit hier eine vergrößerte Wiedergabe des tabellarischen Parts des Forest Plots der stratifizierten Analyse:</p> <table border="1" data-bbox="291 630 1176 805"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Placebo</th> <th>Fenfluramine</th> <th>Weight</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>5 / 40</td> <td>27 / 40</td> <td>72.5%</td> <td>0.19 [0.08, 0.44]</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>2 / 44</td> <td>23 / 43</td> <td>27.5%</td> <td>0.08 [0.02, 0.34]</td> <td>0.0004</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>7 / 84</td> <td>50 / 83</td> <td>100.0%</td> <td>0.15 [0.07, 0.31]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 0.93, df = 1 (P=0.3346); I² = 0% Test for overall effect: Z = 5.12 (P<0.0001)</p> <hr/> <p>Die Unterschiede zwischen den Relativen Risiken, Konfidenzintervallen, p-Werten für den gemeinsamen Effektschätzer und den Heterogenitätswerten der stratifizierten und nicht-stratifizierten Analyse sind marginal.</p> <p>Ganz analog dazu ist die Situation beim Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %“.</p> <p>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 % Stratifizierte Analyse (neu)</p>	Study	Placebo	Fenfluramine	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	5 / 40	27 / 40	72.5%	0.19 [0.08, 0.44]	0.0001	Study 2	2 / 44	23 / 43	27.5%	0.08 [0.02, 0.34]	0.0004	Total (95% CI)	7 / 84	50 / 83	100.0%	0.15 [0.07, 0.31]		
Study	Placebo	Fenfluramine	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																					
Study 1	5 / 40	27 / 40	72.5%	0.19 [0.08, 0.44]	0.0001																					
Study 2	2 / 44	23 / 43	27.5%	0.08 [0.02, 0.34]	0.0004																					
Total (95% CI)	7 / 84	50 / 83	100.0%	0.15 [0.07, 0.31]																						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---



Nicht-stratifizierte Analyse (3)

Study or Subgroup	Placebo		Fenfluramine		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	
Study 1	1	40	20	40	56.9%	0.05 [0.01, 0.35]	
Study 2	1	44	15	43	43.1%	0.07 [0.01, 0.47]	
Total (95% CI)		84		83	100.0%	0.06 [0.01, 0.23]	
Total events		2	35				

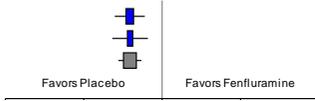
Heterogeneity: Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.85); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.04 (P < 0.0001)

Zur besseren Lesbarkeit auch hier eine vergrößerte Wiedergabe des tabellarischen Parts des Forest Plots der stratifizierten Analyse:

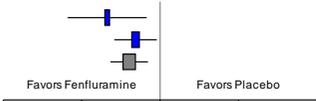
S. 64,
Z. 16 ff.

Study	Placebo	Fenfluramine	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value
Study 1	1 / 40	20 / 40	50.4%	0.05 [0.01, 0.36]	0.0028
Study 2	1 / 44	15 / 43	49.6%	0.06 [0.01, 0.47]	0.0067
Total (95% CI)	2 / 84	35 / 83	100.0%	0.06 [0.01, 0.23]	

Heterogeneity: Chi² = 0.03, df = 1 (P=0.8595); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.03 (P<0.0001)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
S. 30, Z. 21 ff.	<p>Zusätzlich zu den im Modul 4 diskutierten Endpunkten beziehen die Autoren in ihre Darstellung der Responderanalysen das Responsekriterium „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 25 %“ mit ein. (Tabelle 28). Der folgende Forest Plot zeigt die stratifizierte Meta-Analyse der Relativen Risiken zu diesem Endpunkt:</p> <p>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 25 % Stratifizierte Analyse (neu)</p>  <p>Der tabellarische Part des Forest Plots in der Vergrößerung:</p> <table border="1" data-bbox="293 1114 1184 1281"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Placebo</th> <th>Fenfluramine</th> <th>Weight</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>14 / 40</td> <td>36 / 40</td> <td>58.3%</td> <td>0.39 [0.25, 0.60]</td> <td><.0001</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>12 / 44</td> <td>30 / 43</td> <td>41.7%</td> <td>0.39 [0.23, 0.66]</td> <td>0.0004</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>26 / 84</td> <td>66 / 83</td> <td>100.0%</td> <td>0.39 [0.28, 0.54]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.00$, $\text{df} = 1$ ($P=0.9801$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 5.50$ ($P<0.0001$)</p>	Study	Placebo	Fenfluramine	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	14 / 40	36 / 40	58.3%	0.39 [0.25, 0.60]	<.0001	Study 2	12 / 44	30 / 43	41.7%	0.39 [0.23, 0.66]	0.0004	Total (95% CI)	26 / 84	66 / 83	100.0%	0.39 [0.28, 0.54]		
Study	Placebo	Fenfluramine	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																					
Study 1	14 / 40	36 / 40	58.3%	0.39 [0.25, 0.60]	<.0001																					
Study 2	12 / 44	30 / 43	41.7%	0.39 [0.23, 0.66]	0.0004																					
Total (95% CI)	26 / 84	66 / 83	100.0%	0.39 [0.28, 0.54]																						

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																								
	<p>Darüber hinaus merken die Autoren an, dass „Auswertungen der Anteile von Personen mit Steigerungen der Anfallshäufigkeit“ fehlen. Der folgende Forest Plot zeigt die stratifizierte Meta-Analyse der Relativen Risiken zu diesem zusätzlichen Endpunkt:</p> <p>Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 0\%$</p> <p>Stratifizierte Analyse (neu)</p>  <p>Der tabellarische Part des Forest Plots in der Vergrößerung:</p> <table border="1" data-bbox="293 1042 1184 1209"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Fenfluramine</th> <th>Placebo</th> <th>Weight</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>3 / 40</td> <td>14 / 40</td> <td>22.4%</td> <td>0.21 [0.07, 0.68]</td> <td>0.0088</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>10 / 43</td> <td>21 / 44</td> <td>77.6%</td> <td>0.49 [0.26, 0.91]</td> <td>0.0236</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>13 / 83</td> <td>35 / 84</td> <td>100.0%</td> <td>0.40 [0.23, 0.70]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.53$, $\text{df} = 1$ ($P=0.2158$); $I^2 = 35\%$ Test for overall effect: $Z = 3.23$ ($P=0.0012$)</p>	Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	3 / 40	14 / 40	22.4%	0.21 [0.07, 0.68]	0.0088	Study 2	10 / 43	21 / 44	77.6%	0.49 [0.26, 0.91]	0.0236	Total (95% CI)	13 / 83	35 / 84	100.0%	0.40 [0.23, 0.70]		
Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																					
Study 1	3 / 40	14 / 40	22.4%	0.21 [0.07, 0.68]	0.0088																					
Study 2	10 / 43	21 / 44	77.6%	0.49 [0.26, 0.91]	0.0236																					
Total (95% CI)	13 / 83	35 / 84	100.0%	0.40 [0.23, 0.70]																						

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 64, Z. 16 ff. S. 96, Z. 17 ff.	<p>Die Analysen der stratifizierten Relativen Risiken zu allen oben genannten Endpunkten bestärken den im Dossier erhobenen Anspruch eines belegten, erheblichen Zusatznutzens von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Ergebnisse der beiden in Bezug auf alle wesentlichen Parameter vergleichbaren RCT Studie 1 und Studie 2 sind zu den in diesem Anwendungsgebiet wichtigsten Endpunkten hochgradig konsistent und homogen, so dass eine meta-analytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse nicht nur möglich, sondern geboten ist.• Die Konfidenzintervalle der zusammengefassten Relativen Risiken zu allen Endpunkten, d.h. Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ oder $\geq 75\%$ sowie Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 0\%$, liegen vollständig unterhalb des relevanten inferenzstatistischen Schwellenwertes von 0,75 (4). Da ebenso die Bedingung eines mindestens 5-prozentigen Risikos in mindestens einer Gruppe in jedem Fall erfüllt ist, liefert jeder dieser Endpunkte einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität. <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																	
<p>Die Tabellen 28 und 43 sollten mit folgenden Angaben ergänzt werden:</p> <table border="1" data-bbox="288 612 1160 1382"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Änderung Häufigkeit konvulsiver Anfälle</th> <th colspan="2">Fenfluramin</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th>Fenfluramin vs. Placebo</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>RR [95%-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Reduktion ≥ 25 %</td> </tr> <tr> <td>Studie 1</td> <td>40</td> <td>36 (90,0)</td> <td>40</td> <td>14 (35,0)</td> <td>0,39 [0,25; 0,60] < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Studie 2</td> <td>43</td> <td>30 (69,8)</td> <td>44</td> <td>12 (27,3)</td> <td>0,39 [0,23; 0,66] 0,0004</td> </tr> <tr> <td>Meta- Analyse</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,39 [0,28; 0,54] < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Reduktion ≥ 50 %</td> </tr> <tr> <td>Studie 1</td> <td>40</td> <td>27 (67,5)</td> <td>40</td> <td>5 (12,5)</td> <td>0,19 [0,08; 0,44] 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Studie 2</td> <td>43</td> <td>23 (53,5)</td> <td>44</td> <td>2 (4,5)</td> <td>0,08 [0,02; 0,34] 0,0004</td> </tr> <tr> <td>Meta- Analyse</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,15 [0,07; 0,31] < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Reduktion ≥ 75 %</td> </tr> </tbody> </table>		Änderung Häufigkeit konvulsiver Anfälle	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	Reduktion ≥ 25 %						Studie 1	40	36 (90,0)	40	14 (35,0)	0,39 [0,25; 0,60] < 0,0001	Studie 2	43	30 (69,8)	44	12 (27,3)	0,39 [0,23; 0,66] 0,0004	Meta- Analyse					0,39 [0,28; 0,54] < 0,0001	Reduktion ≥ 50 %						Studie 1	40	27 (67,5)	40	5 (12,5)	0,19 [0,08; 0,44] 0,0001	Studie 2	43	23 (53,5)	44	2 (4,5)	0,08 [0,02; 0,34] 0,0004	Meta- Analyse					0,15 [0,07; 0,31] < 0,0001	Reduktion ≥ 75 %						
Änderung Häufigkeit konvulsiver Anfälle	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo																																																														
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert																																																														
Reduktion ≥ 25 %																																																																			
Studie 1	40	36 (90,0)	40	14 (35,0)	0,39 [0,25; 0,60] < 0,0001																																																														
Studie 2	43	30 (69,8)	44	12 (27,3)	0,39 [0,23; 0,66] 0,0004																																																														
Meta- Analyse					0,39 [0,28; 0,54] < 0,0001																																																														
Reduktion ≥ 50 %																																																																			
Studie 1	40	27 (67,5)	40	5 (12,5)	0,19 [0,08; 0,44] 0,0001																																																														
Studie 2	43	23 (53,5)	44	2 (4,5)	0,08 [0,02; 0,34] 0,0004																																																														
Meta- Analyse					0,15 [0,07; 0,31] < 0,0001																																																														
Reduktion ≥ 75 %																																																																			

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

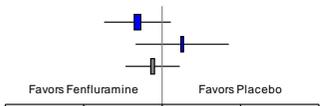
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					
	Studie 1	40	20 (50,0)	40	1 (2,5)	0,05 [0,01; 0,36] 0,0028
	Studie 2	43	15 (34,9)	44	1 (2,3)	0,06 [0,01; 0,47] 0,0067
	Meta-Analyse					0,06 [0,01; 0,23] 0,0067
	Reduktion 100 %					
	Studie 1	40	3 (7,5)	40	0	n. b.
	Studie 2	43	1 (2,3)	44	0	n. b.
	Meta-Analyse					n. b.
	Anstieg ≥ 0 %					
	Studie 1	40	3 (7,5)	40	14 (35,0)	0,21 [0,07; 0,68] 0,0088
	Studie 2	43	10 (23,3)	44	21 (47,7)	0,49 [0,26; 0,91] 0,0236
	Meta-Analyse					0,40 [0,23; 0,70] 0,0012
	Streichung der Fußnote 4 von Tabelle 28					

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 69 Z. 27 ff.</p> <p>S. 69 Z. 35 ff.</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren bemerken zurecht, dass keine stratifiziert berechneten Relativen Risiken zum Endpunkt „Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I“ im Modul 4 gezeigt wurden.</p> <p>Weiterhin stellen sie richtigerweise fest, dass Auswertungen der Personen mit Verschlechterungen weder geplant noch bisher durchgeführt wurden.</p> <p>Im Folgenden sind meta-analytische Zusammenfassungen stratifiziert berechneter Relativer Risiken für beide Endpunkte aus den Studien 1 und 2 dargestellt.</p> <p>Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I – Verbesserung</p> <div data-bbox="831 1043 1149 1145" style="text-align: center;"> </div> <p>Der tabellarische Part des Forest Plots in der Vergrößerung:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="286 531 1176 821"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Placebo</th> <th>Fenfluramine</th> <th>Weight</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>12 / 40</td> <td>26 / 40</td> <td>42.6%</td> <td>0.47 [0.28, 0.80]</td> <td>0.0049</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>16 / 44</td> <td>26 / 43</td> <td>57.4%</td> <td>0.57 [0.36, 0.90]</td> <td>0.0156</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>28 / 84</td> <td>52 / 83</td> <td>100.0%</td> <td>0.53 [0.37, 0.74]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="324 742 840 766">Heterogeneity: Chi² = 0.31, df = 1 (P=0.5777); I² = 0%</p> <p data-bbox="324 774 728 798">Test for overall effect: Z = 3.67 (P=0.0002)</p> <p data-bbox="286 837 1176 933">Die stratifizierten Relativen Risiken zur Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I unterstützen die Ergebnisse der oben gezeigten Responderanalysen:</p> <p data-bbox="286 957 1176 1236">Die Ergebnisse der Studie 1 und 2 zu diesem Endpunkt sind hochgradig homogen, das Konfidenzintervall des zusammengefassten Relativen Risikos liegt vollständig unterhalb des relevanten inferenzstatistischen Schwellenwertes von 0,80 (4). Da ebenso die Bedingung eines mindestens 5-prozentigen Risikos in mindestens einer Gruppe in jedem Fall erfüllt ist, liefert dieser Endpunkt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität.</p> <p data-bbox="286 1260 1176 1388">Im Unterschied dazu wurde weder in Studie 1 noch in Studie 2 eine statistisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Fenfluramin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Verschlechterung war dabei komplementär zur Verbesserung</p>	Study	Placebo	Fenfluramine	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	12 / 40	26 / 40	42.6%	0.47 [0.28, 0.80]	0.0049	Study 2	16 / 44	26 / 43	57.4%	0.57 [0.36, 0.90]	0.0156	Total (95% CI)	28 / 84	52 / 83	100.0%	0.53 [0.37, 0.74]		
Study	Placebo	Fenfluramine	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																					
Study 1	12 / 40	26 / 40	42.6%	0.47 [0.28, 0.80]	0.0049																					
Study 2	16 / 44	26 / 43	57.4%	0.57 [0.36, 0.90]	0.0156																					
Total (95% CI)	28 / 84	52 / 83	100.0%	0.53 [0.37, 0.74]																						

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
S. 70, Z. 2 ff.	<p>definiert, d.h. sie umfasste die Bewertungen leicht, stark und sehr stark verschlechtert. Da der Heterogenitätstest auch für diesen Endpunkt nicht signifikant ausfällt, ist auch in diesem Fall eine meta-analytische Zusammenfassung möglich:</p> <p>Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I – Verschlechterung</p>  <p>Der tabellarische Part des Forest Plots in der Vergrößerung:</p> <table border="1" data-bbox="293 970 1187 1145"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Fenfluramine</th> <th>Placebo</th> <th>Weight</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>5 / 40</td> <td>10 / 40</td> <td>66.1%</td> <td>0.49 [0.18, 1.29]</td> <td>0.1478</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>5 / 43</td> <td>3 / 44</td> <td>33.9%</td> <td>1.80 [0.46, 7.09]</td> <td>0.3982</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>10 / 83</td> <td>13 / 84</td> <td>100.0%</td> <td>0.76 [0.34, 1.68]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2.34$, $\text{df} = 1$ ($P=0.1262$); $I^2 = 57\%$ Test for overall effect: $Z = 0.69$ ($P=0.4931$)</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p>	Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	5 / 40	10 / 40	66.1%	0.49 [0.18, 1.29]	0.1478	Study 2	5 / 43	3 / 44	33.9%	1.80 [0.46, 7.09]	0.3982	Total (95% CI)	10 / 83	13 / 84	100.0%	0.76 [0.34, 1.68]		
Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																					
Study 1	5 / 40	10 / 40	66.1%	0.49 [0.18, 1.29]	0.1478																					
Study 2	5 / 43	3 / 44	33.9%	1.80 [0.46, 7.09]	0.3982																					
Total (95% CI)	10 / 83	13 / 84	100.0%	0.76 [0.34, 1.68]																						

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																											
S. 96, Z. 17 ff.	<p>Die Tabellen 33 und 43 sollten mit folgenden Angaben ergänzt werden:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt; Studie</th> <th colspan="2">Fenfluramin</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th>Fenfluramin vs. Placebo</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>RR [95%-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - Verbesserung</td> </tr> <tr> <td>Studie 1</td> <td>40</td> <td>26 (65,0)</td> <td>40</td> <td>12 (30,0)</td> <td>0,47 [0,28; 0,80] 0,0049</td> </tr> <tr> <td>Studie 2</td> <td>43</td> <td>26 (60,5)</td> <td>44</td> <td>16 (36,4)</td> <td>0,57 [0,36; 0,90] 0,0156</td> </tr> <tr> <td>Metaanalyse</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,53 [0,37; 0,74] 0,0002</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - Verschlechterung</td> </tr> <tr> <td>Studie 1</td> <td>40</td> <td>5 (12,5)</td> <td>40</td> <td>10 (25,0)</td> <td>0,49 [0,18; 1,29] 0,1478</td> </tr> <tr> <td>Studie 2</td> <td>43</td> <td>5 (11,6)</td> <td>44</td> <td>3 (6,8)</td> <td>1,80 [0,46; 7,09] 0,3982</td> </tr> <tr> <td>Metaanalyse</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,76 [0,34; 1,68] 0,4931</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - Verbesserung						Studie 1	40	26 (65,0)	40	12 (30,0)	0,47 [0,28; 0,80] 0,0049	Studie 2	43	26 (60,5)	44	16 (36,4)	0,57 [0,36; 0,90] 0,0156	Metaanalyse					0,53 [0,37; 0,74] 0,0002	Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - Verschlechterung						Studie 1	40	5 (12,5)	40	10 (25,0)	0,49 [0,18; 1,29] 0,1478	Studie 2	43	5 (11,6)	44	3 (6,8)	1,80 [0,46; 7,09] 0,3982	Metaanalyse					0,76 [0,34; 1,68] 0,4931	
Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo																																																								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert																																																								
Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - Verbesserung																																																													
Studie 1	40	26 (65,0)	40	12 (30,0)	0,47 [0,28; 0,80] 0,0049																																																								
Studie 2	43	26 (60,5)	44	16 (36,4)	0,57 [0,36; 0,90] 0,0156																																																								
Metaanalyse					0,53 [0,37; 0,74] 0,0002																																																								
Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - Verschlechterung																																																													
Studie 1	40	5 (12,5)	40	10 (25,0)	0,49 [0,18; 1,29] 0,1478																																																								
Studie 2	43	5 (11,6)	44	3 (6,8)	1,80 [0,46; 7,09] 0,3982																																																								
Metaanalyse					0,76 [0,34; 1,68] 0,4931																																																								

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
S. 65, Z. 17 ff.	Anmerkung Als p-Wert für den Effekt von Fenfluramin auf die Häufigkeit von nicht-convulsiven Anfällen in Studie 1 wird 0,758 angegeben. Dies ist jedoch der p-Wert für Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag. Der p-Wert für Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag ist 0,046; es handelt sich um einen statistisch signifikanten, positiven Effekt von Fenfluramin. Vorgeschlagene Änderungen: Korrektur der Tabellen 29 und 43	Es ist in Studie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen nicht jedoch in Studie 1504.				
	Anmerkung: Die Robustheit der Wirksamkeitsdaten wird auch durch die bereits vorliegenden Ergebnisse der Studie 3 gestützt (5, 6). Mittlerweile ist die Synopse des noch nicht finalisierten Studienberichts verfügbar. Die folgende Tabelle zeigt eine erste Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studien 1 und 3. Die Auswertungen sind noch unvollständig und der Effektschätzer Odds Ratio in diesem Zusammenhang kritikwürdig. Gleichwohl sprechen diese Angaben für eine hohe Konsistenz der Studienergebnisse. <table border="1" data-bbox="286 1249 1160 1318"> <tr> <td>Endpunkt; Studie</td> <td>Fenfluramin</td> <td>Placebo</td> <td>Fenfluramin vs. Placebo</td> </tr> </table>	Endpunkt; Studie	Fenfluramin	Placebo	Fenfluramin vs. Placebo	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Endpunkt; Studie	Fenfluramin	Placebo	Fenfluramin vs. Placebo			

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
		N	Patienten mit Ereignis %	N	Patienten mit Ereignis %	Effekt [95%-KI] p-Wert
	Häufigkeit konvulsiver Anfälle (primärer Endpunkt)					LS-MWD (%)¹⁾ [95%-KI] p-Wert
	Studie 1	40		40		-62,29 [-72,80; -47,72] < 0,001
	Studie 3	48		48		-64,75 [-74,19; -51,85] < 0,0001
	Reduktion Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 %					OR²⁾ p-Wert³⁾
	Studie 1	40	90,0	40	35,0	22,3 < 0,001
	Studie 3	48	83,3	48	27,1	15,7 < 0,0001
	Reduktion Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 %					OR²⁾ p-Wert³⁾
	Studie 1	40	67,5	40	12,5	15,0 0,0001

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie 3	48	72,9	48	6,3	53,3 < 0,0001
Reduktion Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %						OR²⁾ p-Wert³⁾
Studie 1	40	50,0	40	2,5	55,1 < 0,001	
Studie 3	48	47,9	48	4,2	27,7 < 0,0001	
Reduktion Häufigkeit konvulsiver Anfälle 100 %						OR²⁾ p-Wert³⁾
Studie 1	40	7,5	40	0	n. b.	
Studie 3	48	12,5	48	0	n. b.	
CGI-I - stark oder sehr stark verbessert						p-Wert⁴⁾
Studie 1	40	55,0	40	10,0	< 0,001	
Studie 3	48	62,5	48	8,3	< 0,0001	
<p>¹⁾ ANCOVA mit Stratifizierungsfaktor Alter und Behandlungsgruppe als unabhängige Variablen, logarithmierte Anfallsfrequenz zu Baseline als Kovariate und logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz während der Titrations- und Erhaltungsphase (mit Addition +1 zur Vermeidung des Logarithmus von Null) als abhängige Variable</p>						

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2) Stratifiziert berechnete Odds Ratios</p> <p>3) Logistisches Regressionsmodell mit kategorialer Response-Variable (erreichte xx-Prozentpunkt-Reduktion: ja oder nein) als Funktion der Behandlungsgruppe (Aktiv vs. Placebo), der Altersgruppe (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) u. der Anfallshäufigkeit zu Baseline.</p> <p>4) CMH-Test unter Berücksichtigung der Altersgruppe</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
S. 91, Z. 23 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren sehen sich zu der Aussage veranlasst, dass „die Ergebnissicherheit [...] aufgrund der geringen Studiengrößen und kurzen kontrollierten Studienphasen grundsätzlich limitiert“ sei.</p> <p>Die Argumentation ist in beiden Punkten, Studiengröße und Studiendauer, nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die optimale Studiengröße wird durch eine Fallzahlplanung in Abhängigkeit von der gewünschten Power und der Stärke des erwarteten Effekts auf den primären Endpunkt bestimmt. Ein größerer Effekt erfordert eine kleinere Fallzahl, um die Wahrscheinlichkeit des Fehlers 1. Art (falsch-positiv) klein zu halten. Über das Optimum hinaus vergrößerte Studien erhöhen</p>	<p>Unsicherheiten entstehen durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer und die geringe Größe der Studienpopulation, die insbesondere für die abschließende Beurteilung der Sicherheit von Fenfluramin im Hinblick auf das Risiko des Auftretens eines Herzklappenvitiums, einer pulmonalen arteriellen Hypertonie und von Wachstumsstörungen nicht ausreicht. Zudem basiert die vorliegende Bewertung ausschließlich auf Studienergebnissen für Kinder von 2 – 18 Jahren. Ergebnisse, bei denen die Behandlung mit Fenfluramin bei Erwachsenen untersucht wurde, liegen hingegen nicht vor.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>daher nicht die Ergebnissicherheit, sondern erniedrigen sie. Die mit der EMA (7) abgestimmte Fallzahlplanung ist für beide Studien im Detail im Anhang 4-E (Punkt 7a) des Moduls 4 beschrieben (3).</p> <p>Auch die Studiendauer ist im Hinblick darauf zu beurteilen, welche Effekte in welchem Setting gezeigt werden sollen. Bei beiden Studien, Studie 1 und Studie 2, handelt es sich um Add-on-Studien, zu denen in Kapitel 4.5.5.3 <i>Therapeutic confirmatory studies</i> der EMA „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ aus dem Jahr 2010 steht: „...In the maintenance period the test and concomitant products should be kept stable whenever possible. The maintenance period should last at least 12 weeks in order to establish that efficacy is not short lasting.“ (8). Gerade bei einer therapierefraktären Erkrankung wie dem Dravet-Syndrom ist die stabile Aufrechterhaltung einer bestehenden Basistherapie über längere Zeit eine besondere Herausforderung, da mit zunehmender Studiendauer eine gebotene Optimierung der Basistherapie wahrscheinlicher wird. Mit jeder Modifikation der Basistherapie steigt wiederum das Risiko, dass (zusätzliche) Confounder die Interpretation der Studienergebnisse erschweren und damit die Ergebnissicherheit senken.</p> <p>Dessen unbenommen wird zur Beurteilung der Langzeitsicherheit in dieser Leitlinie eine Beobachtungsdauer von mindestens einem</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 91, Z. 23 ff.	<p>Jahr gefordert: „Long-term data should be generated by continuation or extension of add-on studies in order to assess absence of tolerance on the long term and maintenance of safety.“ Dass hier nicht zwingend die Durchführung einer vergleichenden, randomisierten Studie gemeint ist, verdeutlicht der entsprechende Passus in Kapitel 6.3.2. des Entwurfs der 3. Revision der o.g. Leitlinie (S. 16, Zeilen 433 ff.): „Long-term data should be generated by continuation of add-on studies or by conducting open label extension studies ...“ (9).</p> <p>Das Fenfluramin-Studienprogramm bestehend aus den Studien 1 und 2 sowie der Langzeitverlängerungsstudie ZX008-1503 erfüllt also idealtypisch die von der EMA formulierten Anforderungen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Satzes „Die Ergebnissicherheit ist aufgrund der geringen Studiengrößen und kurzen kontrollierten Studienphasen grundsätzlich limitiert.“</p>	
S. 50, Z. 25 ff.	<p>Anmerkung: Bei der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene sehen die Autoren Unklarheiten in Bezug auf die Erzeugung der Randomisierungssequenz und schreiben: „Es findet sich lediglich in Modul 4 die Aussage, dass die Randomisierung zentralisiert erfolgte.“ (Tabelle 15, Fußnote 1)</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 84, Z. 18- 19	<p>Diesen Gedanken greifen die Autoren später wieder auf: „Es liegen keine detaillierten Informationen zur Erstellung der Randomisierungssequenz der Studien 1 und 1504 vor.“</p> <p>Diese Aussagen sind unzutreffend. Vielmehr finden sich im Modul 4 dazu folgende Informationen (3):</p> <p>Modul 4, S. 99:</p> <p>„Die Randomisierung erfolgte zentralisiert unter Einsatz eines Interactive Web Response (IWR)-Systems, so dass von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden kann. Bei der Randomisierung mittels IWR-Systems wurde nach Alter stratifiziert (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) (23, 24).</p> <p>Die Zuteilung der verschiedenen konzentrierten Lösungen der Studienmedikation erfolgte zufällig mithilfe des IWR-Systems. Bei Studie 2 wurden die Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert (Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (max. 17 mg/Tag) oder Placebo), jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis von Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat. Bei Studie 1 wurden die Patienten im Verhältnis 1: 1 : 1 (Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag, Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag oder Placebo Placebo) randomisiert. Die maximale Fenfluramin-Dosis betrug 26 mg/Tag (23, 24).“</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p>Vergleichbarkeit der Studienarme in der Krankheitsausprägung“ erschwert sei.</p> <p>Diese Aussage ist medizinisch unbegründet. Das Dravet-Syndrom hat ein sehr variables Krankheitsbild mit starken monatlichen Schwankungen der Anfallsfrequenz. Es handelt sich hier also nicht um unterschiedlich schwer erkrankte Patienten in den Studienarmen, sondern um übliche, krankheitstypische Fluktuationen. Dies wird auch durch einen Vergleich der medianen Anfallsfrequenzen zu Baseline in den Fenfluramin- und Cannabidiol-Studien (10) bestätigt:</p> <p>Anzahl konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode</p> <table border="1" data-bbox="293 967 1153 1225"> <thead> <tr> <th></th> <th>Verum</th> <th>Placebo</th> <th>Verum</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fenfluramin</td> <td colspan="2">Studie 1</td> <td colspan="2">Studie 2</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>20,7</td> <td>27,3</td> <td>14,0</td> <td>10,7</td> </tr> <tr> <td>Cannabidiol</td> <td colspan="2">Studie GWEP1424*</td> <td colspan="2">Studie GWEP1332 Teil B</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>11,5 / 9,9</td> <td>17,7</td> <td>10,8</td> <td>15,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anzahl nicht-konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode</p> <table border="1" data-bbox="512 1321 1153 1369"> <thead> <tr> <th>Verum</th> <th>Placebo</th> <th>Verum</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Verum	Placebo	Verum	Placebo	Fenfluramin	Studie 1		Studie 2		Median	20,7	27,3	14,0	10,7	Cannabidiol	Studie GWEP1424*		Studie GWEP1332 Teil B		Median	11,5 / 9,9	17,7	10,8	15,9	Verum	Placebo	Verum	Placebo					
	Verum	Placebo	Verum	Placebo																															
Fenfluramin	Studie 1		Studie 2																																
Median	20,7	27,3	14,0	10,7																															
Cannabidiol	Studie GWEP1424*		Studie GWEP1332 Teil B																																
Median	11,5 / 9,9	17,7	10,8	15,9																															
Verum	Placebo	Verum	Placebo																																

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
S. 50, Z. 25 ff. S. 84, Z. 25- 39	<table border="1" data-bbox="293 528 1153 735"> <tr> <td>Fenfluramin</td> <td colspan="2">Studie 1</td> <td colspan="2">Studie 2</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>46,9</td> <td>37,3</td> <td>13,3</td> <td>4,3</td> </tr> <tr> <td>Cannabidiol</td> <td colspan="2">Studie GWEP1424*</td> <td colspan="2">Studie GWEP1332 Teil B</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>9,7 / 22,0</td> <td>23,0</td> <td>1,0</td> <td>11,8</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 756 1153 858">*In der Studie GWEP1424 wurden zwei verschiedene Dosierungen von Cannabidiol eingesetzt, weshalb es beim Verum jeweils zwei Angaben gibt.</p> <p data-bbox="293 879 1153 981">Insbesondere der Vergleich der Anfallsfrequenzen zu Baseline in den Fenfluramin-„Geschwister-Studien“ 1 (11) und 3 (5, 6) verdeutlicht die Variabilität des Anfallsgeschehens :</p> <p data-bbox="293 1018 1153 1050">Anzahl konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode</p> <table border="1" data-bbox="293 1054 1153 1193"> <tr> <td></td> <td>Verum</td> <td>Placebo</td> <td>Verum</td> <td>Placebo</td> </tr> <tr> <td>Fenfluramin</td> <td colspan="2">Studie 1</td> <td colspan="2">Studie 3</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>20,7</td> <td>27,3</td> <td>13,0</td> <td>12,7</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 1262 1153 1378">Vorgeschlagene Änderungen: Änderung der Bewertung der Erzeugung der Randomisierungssequenz von „unklar“ zu „ja“ in Tabelle 15</p>	Fenfluramin	Studie 1		Studie 2		Median	46,9	37,3	13,3	4,3	Cannabidiol	Studie GWEP1424*		Studie GWEP1332 Teil B		Median	9,7 / 22,0	23,0	1,0	11,8		Verum	Placebo	Verum	Placebo	Fenfluramin	Studie 1		Studie 3		Median	20,7	27,3	13,0	12,7	
Fenfluramin	Studie 1		Studie 2																																		
Median	46,9	37,3	13,3	4,3																																	
Cannabidiol	Studie GWEP1424*		Studie GWEP1332 Teil B																																		
Median	9,7 / 22,0	23,0	1,0	11,8																																	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo																																	
Fenfluramin	Studie 1		Studie 3																																		
Median	20,7	27,3	13,0	12,7																																	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Streichung der Fußnote 3 von Tabelle 15</p> <p>Streichung der Ausführungen zu Imbalancen (S. 84, Zeilen 25-39)</p>	
<p>S. 50, Z. 25 ff.</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren bemerken richtigerweise, dass es bei Studie 1 eine Reihe von Verstößen bei der Studiendurchführung festgestellt wurde. Es wurde daher eine GCP-Inspektion beantragt und von der EMA Sensitivitätsanalysen gefordert, „welche jedoch nicht mit dem Dossier eingereicht wurden.“ (Tabelle 15, Fußnote 6).</p> <p>Die letztere Aussage ist unzutreffend. Vielmehr finden sich die Analysen im Dokument „Rapporteurs Day 180 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report“ (Antwort auf Frage 40), das mit dem Dossier in Modul 5 (M4A_DokZB_Tag-180-Bericht-klinisch) eingereicht wurde (12).</p> <p>Den Grund für die nicht prominente Darstellung dieser Sensitivitätsanalysen in Modul 4 nennen die Autoren selbst: „Der Einfluss der Verstöße gegen die Studiendurchführung auf die Ergebnisse wurde für die in der Nutzenbewertung dargestellten Studienarme als gering eingestuft.“ (Tabelle 15, Fußnote 6)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im EPAR wird explizit darauf hingewiesen, dass lediglich die Ergebnisse zur Dosierung 0,2 mg/kg/Tag nicht als gleichermaßen robust angesehen werden (7). Diese Dosierung ist jedoch nicht Gegenstand der Nutzenbewertung.</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen haben nicht nur qualitativ die Ergebnisse für die bewertungsrelevanten Dosierungen bestätigt, sondern auch das Niveau der Effektstärken.</p> <p>Im Folgenden findet sich eine Zusammenfassung der Methodik und der Ergebnisse der von der EMA geforderten Sensitivitätsanalysen (12).</p> <p>Methodik</p> <p><i>Studie 1</i></p> <p>Laut EMA sollten für Studie 1 die Patienten, bei denen keine GCP-Verstöße vorlagen, identifiziert werden. Mit diesen sollten dann die primären Analysen für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte durchgeführt und mit denen der gesamten Studienpopulation sowie der Teilpopulation mit GCP-Verstößen verglichen werden.</p> <p><i>Studie 1 und Studie 2</i></p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut EMA sollten für Studie 1 und Studie 2 für den primären Endpunkt und den Responder-Endpunkt folgende Analysen durchgeführt werden:</p> <p>1) Verwendung der mITT-Population, bei der die retrospektiv gewonnenen Tagebuchdaten entfernt, die entfernten Daten sowie fehlende Daten wie folgt imputiert wurden:</p> <p>a. Intermediäre fehlende Tage sollten für einen Patienten in der Fenfluramin-Gruppe als das schlechteste beobachtete Ergebnis imputiert werden und als null Anfälle für einen Patienten in der Placebo-Gruppe.</p> <p>b. Bei Patienten, die die Studie abgebrochen hatten, sollte der Tag des Abbruchs für einen Patienten in der Fenfluramin-Gruppe als das schlechteste beobachtete Ergebnis imputiert werden und als null Anfälle für einen Patient in der Placebo-Gruppe. Die verbleibenden Tage sollten unter Verwendung der Baseline-Anfallszahlen für alle Gruppen berechnet werden.</p> <p>2) Verwendung der mITT-Population, bei der die retrospektiv gewonnenen Tagebuchdaten für Cluster-Anfälle – falls diese beobachtet wurden - entfernt und diese sowie fehlende Daten wie folgt imputiert wurden:</p> <p>a. Intermediäre fehlende Tage sollten für einen Patienten in der Fenfluramin-Gruppe als das schlechteste beobachtete Ergebnis</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>imputiert werden oder als null Anfälle für einen Patienten in der Placebo-Gruppe.</p> <p>b. Bei Patienten, die die Studie abgebrochen hatten, sollte der Tag des Abbruchs für einen Patienten in der Fenfluramin-Gruppe als das schlechteste beobachtete Ergebnis imputiert werden und als null Anfälle für einen Patient in der Placebo-Gruppe. Die verbleibenden Tage sollten unter Verwendung der Baseline-Anfallszahlen für alle Gruppen berechnet werden.</p> <p>c. Für Tage, an denen Cluster-Anfälle berichtet wurden, sollte der Wert für einen Patienten in der Fenfluramin-Gruppe durch die höchste Anzahl von Anfällen ersetzt werden und durch die Anzahl der Anfälle zu Baseline für einen Patienten in der Placebo-Gruppe.</p> <p>3) Die Analysen 1) und 2) sollten mit der mITT, bei der die erneut gescreenten Patienten ausgeschlossen wurden, wiederholt werden.</p> <p><i>Ergebnisse Studie 1</i></p> <p>Aus der mITT-Population (n=119) konnten Patienten ohne GCP-Verstöße (n=62) und mit GCP-Verstößen (n=57) identifiziert werden. GCP-Verstöße waren (Patienten konnten eine oder mehrere GCP-Verstöße aufweisen):</p> <ul style="list-style-type: none">– Patienten, die die Randomisierungskriterien verletzt haben (n=21)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten, denen ein voraussichtlicher Verzicht auf die Studienteilnahme eingeräumt wurde (n=3) – Patienten, die erneut gescreent wurden (aufgrund unklarer Kriterien im Studienprotokoll) (n=10) – Patienten mit offenen Fragen bzgl. der Tagebucheintragen zum Datenbankschluss (n=4) – Patienten mit ≥10% ihrer Tagebuchdaten, die über den Datenerfassungsanforderungs-Prozess (Data collection request, DCR) eingegeben oder bearbeitet wurden (n=43) <p>Unabhängig von GCP-Verstößen sind die Ergebnisse für den primären Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ immer statistisch signifikant zugunsten der zulassungsrelevanten Dosierung von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin vs. Placebo und in der gleichen Größenordnung:</p> <table border="1" data-bbox="309 1193 1146 1385"> <thead> <tr> <th></th> <th>Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (p-Wert vs. Placebo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit GCP-Verstößen (n=57)</td> <td>60,0 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p < 0,001</td> </tr> <tr> <td></td> <td>64,0 %</td> </tr> </tbody> </table>		Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (p-Wert vs. Placebo)	Patienten mit GCP-Verstößen (n=57)	60,0 %		p < 0,001		64,0 %	
	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (p-Wert vs. Placebo)									
Patienten mit GCP-Verstößen (n=57)	60,0 %									
	p < 0,001									
	64,0 %									

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Patienten ohne GCP-Verstöße</td> <td style="text-align: center;">p < 0,001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">mITT-Population (n=119)</td> <td style="text-align: center;">62,3 %</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">p < 0,001</td> </tr> </table> <p>Unabhängig von GCP-Verstößen sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ immer statistisch signifikant zugunsten der zulassungsrelevanten Dosierung von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin vs. Placebo und die Anteile der Patienten, die eine 50 %ige Reduktion erreicht hatten, sehr ähnlich:</p> <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag Median (p-Wert vs. Placebo)</th> <th style="text-align: center;">Placebo Median</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit GCP-Verstößen (n=57)</td> <td style="text-align: center;">68,8 % p = 0,004</td> <td style="text-align: center;">19,0 %</td> </tr> <tr> <td>Patienten ohne GCP-Verstöße (n=62)</td> <td style="text-align: center;">66,7 % p = 0,002</td> <td style="text-align: center;">5,3 %</td> </tr> <tr> <td>mITT-Population (n=119)</td> <td style="text-align: center;">67,5 % p < 0,001</td> <td style="text-align: center;">12,5 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p>	Patienten ohne GCP-Verstöße	p < 0,001	mITT-Population (n=119)	62,3 %	p < 0,001		Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag Median (p-Wert vs. Placebo)	Placebo Median	Patienten mit GCP-Verstößen (n=57)	68,8 % p = 0,004	19,0 %	Patienten ohne GCP-Verstöße (n=62)	66,7 % p = 0,002	5,3 %	mITT-Population (n=119)	67,5 % p < 0,001	12,5 %	
Patienten ohne GCP-Verstöße	p < 0,001																		
mITT-Population (n=119)	62,3 %																		
	p < 0,001																		
	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag Median (p-Wert vs. Placebo)	Placebo Median																	
Patienten mit GCP-Verstößen (n=57)	68,8 % p = 0,004	19,0 %																	
Patienten ohne GCP-Verstöße (n=62)	66,7 % p = 0,002	5,3 %																	
mITT-Population (n=119)	67,5 % p < 0,001	12,5 %																	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Änderung der Bewertung sonstiger, das Verzerrungspotential beeinflussender Punkte bei Studie 1 von „ja“ zu „nein“ in Tabelle 15</p> <p>Streichung der Fußnote 6 von Tabelle 15</p> <p>Streichung der Ausführungen zu den vermeintlich fehlenden EMA Sensitivitätsanalysen (S. 83, Z. 24-31; S. 85, Z. 38-40; S. 88, Z. 34-38)</p>	
S. 50, Z. 25 ff.	<p>Anmerkung: Wie oben dargelegt basiert die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene auf teilweise unrichtigen Annahmen. Werden die tatsächlichen Gegebenheiten zugrunde gelegt, ist eine Änderung der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene geboten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Änderung der Gesamtaussage zum Verzerrungspotential auf Studienebene von „unklar“ auf „nein“</p>	Das Verzerrungspotential für beide Studien auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.
S. 51, Z. 9 ff.	<p>Anmerkung: Obwohl zum Endpunkt Mortalität alle Bewertungskriterien auf ein niedriges Verzerrungspotential hindeuten, wird das Verzerrungspotential als unklar bewertet.</p>	In den Studien 1 und 1504 traten keine Todesfälle auf.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 87, Z. 10 ff. S. 51, Z. 9 ff. S. 87, Z. 10 ff.	<p>An anderer Stelle äußern die Autoren, dass „eine abschließende Bewertung zur Mortalität [...] aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer verbunden mit kleinen Stichproben in den vorgelegten Studien nicht möglich [scheint]“.</p> <p>Wenn damit gemeint ist, dass nicht beurteilt werden kann, ob und ggf. welchen Effekt Fenfluramin auf die Mortalität von Patienten mit Dravet-Syndrom hat, wird dieser Einschätzung zugestimmt. Dies war aber nicht Ziel der Studien, weshalb diese Bemerkung in dem Kontext sachfremd ist. Zudem hat sie nichts mit der Bewertung des Verzerrungspotentials zu tun.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bewertung des Verzerrungspotential des Endpunkts Mortalität als niedrig (Tabelle 16)</p> <p>Ersetzen des Satzes „Eine abschließende Bewertung zur Mortalität scheint aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer verbunden mit kleinen Stichproben in den vorgelegten Studien nicht möglich.“ durch den Satz: „Für die Bewertung der Mortalität zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.“</p>	
S. 51, Z. 14 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren stellen richtigerweise bei der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene fest, dass im Modul 4</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 85, Z. 12 ff.	<p>Angaben zum Datum des Datenbankschlusses in den Studien 1 und 2 fehlen.</p> <p>Datenbankschluss für Studie 1 war am 18.09.2017 (7), die finale Version 2.1 des SAP datiert vom 19.09.2017. Die Änderung von Version 2.0 vom 10.08.2017 zu Version 2.1 bestand in der Aufnahme des „Listing 16.2.4.5 Rescue Medications“ in <i>Appendix 1: List of planned tables, figures and listings</i> und wurde von der EMA nicht beanstandet (13).</p> <p>Datenbankschluss für Studie 2 war am 21.08.2018, die finale Version des SAP datiert vom 25.06.2018 (7, 13).</p> <p>Damit gibt es keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Streichung der Fußnote 2 von Tabelle 16.</p> <p>Ändern der Aussage zum Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung von „unklar“ auf „nein“.</p>	
S. 51, Z. 16	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren stellen richtigerweise bei der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene fest, dass im Modul 4 Angaben zu Modifikationen der Basistherapie fehlen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 84, Z. 43 ff.	<p>An anderer Stelle weisen sie darauf hin, dass „eine ursprünglich in den Studienprotokollen geplante Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt in Studie 1 unter Berücksichtigung von Änderungen der verordneten Dosis oder des Typs der antiepileptischen Basistherapie [...] mit Erstellung des SAP der Studie 1 gestrichen [wurde]. Mögliche Einflüsse können daher nicht beurteilt werden.“</p> <p>Eine Modifikation der Basistherapie fand nur bei zwei Patienten (13) im Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag-Arm von Studie 1 statt (Tabelle 10, Studienbericht Studie 1; (11)), weshalb die vorgesehene Sensitivitätsanalyse nicht durchgeführt wurde. Dies wurde von der EMA akzeptiert, da sie den möglichen Einfluss dieser Modifikationen auf die Studienergebnisse als vernachlässigbar erachtete (Antwort auf Frage 198, Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Clinical – Assessment of the responses to the CHMP/PRAC List of Questions; (13)).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen: Streichung der Fußnote 3 von Tabelle 16.</p>	
S. 51, Z. 16	Ersetzen der Sätze „Inwiefern dennoch Therapieoptimierungen im Studienverlauf notwendig waren, ist nicht angegeben. Eine ursprünglich in den Studienprotokollen geplante Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt in Studie 1 unter Berücksichtigung von	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 84, Z. 43 ff.	Änderungen der verordneten Dosis oder des Typs der antiepileptischen Basistherapie wurde mit Erstellung des SAP der Studie 1 gestrichen. Mögliche Einflüsse können daher nicht beurteilt werden.“ durch die Sätze „Bei zwei Patienten wurden Therapieoptimierungen im Studienverlauf vorgenommen. Wegen der geringen Anzahl der Fälle wurde eine ursprünglich in den Studienprotokollen geplante Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt in Studie 1 unter Berücksichtigung von Änderungen der verordneten Dosis oder des Typs der antiepileptischen Basistherapie mit Erstellung des SAP der Studie 1 gestrichen.“	
S. 51, Z. 17 ff. S. 30, Z. 5	Anmerkung: Bei der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene befinden die Autoren: „Aufgrund der gewählten Operationalisierung konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle ist unklar, ob die folgenden Anfallstypen in den dargestellten Analysen enthalten sind: Atonisch, infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt), epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter).“ Die Anfallstypen atonisch, infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt), epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter) fallen unter die nicht-konvulsiven Anfälle. Aus Tabelle 14.2.6.1 des Studienberichts der Studie 1 geht hervor, welche Anfallstypen unter nicht-konvulsiven Anfällen zusammengefasst wurden (11): Fokale Anfälle ohne eine motorische Komponente; Absencen oder atypische	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 51, Z. 17 ff. S. 30, Z. 5	<p>Absencen, myoklonische Anfälle, atonische Anfälle, infantile Spasmen, epileptische Spasmen, nicht-konvulsiver Status, andere Anfälle und andere nicht klassifizierbare Anfälle. Einige dieser Anfallstypen wie infantile und epileptische Spasmen traten nicht auf, so dass in Tabelle 26 des Studienberichts nur die beobachteten Anfallstypen als Zusammenfassung der Tabelle 14.2.6.1 dargestellt wurden (11).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>A. Streichung der Fußnote 4 von Tabelle 16</p> <p>B. Streichung des ersten Absatzes auf S. 30</p>	
S. 51, Z. 20 ff. S. 9, 26 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren verweisen auf ein Vorzulassungsdokument des US-amerikanischen Center for Drug Evaluation and Research: „Fintepla (Fenfluramine): Statistical review and evaluation 212102Orig1s000“ signiert am 11.06.2020 (14).</p> <p>Es stellt sich grundsätzlich die Frage, inwieweit das Hinzuziehen eines dem Kontext des US-amerikanischen Zulassungsprozesses entnommenen Zwischenberichts eine geeignete Informationsquelle für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist. Es fällt auf, dass die Autoren dieses Dokument nicht in der Auflistung der zur</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
S. 87, Z. 31 ff	<p>Nutzenbewertung für Fenfluramin herangezogenen Studien und Daten nennen.</p> <p>Wenn die in einem Zulassungsprozess übliche Abfolge von Fragen und Antworten ein bewertungsrelevantes Thema enthält, sollte auch das Ergebnis dieses Prozesses berücksichtigt werden. Wie in jeder mit Tagebüchern arbeitenden Studie wurden auch in den Studien 1 und 2 nachträglich Dateneingaben bzw. -korrekturen vorgenommen. Nach einem unabhängigen Review der Daten hat sich die FDA entschieden, ihre Bewertung nur auf uneditierte Anfallsdaten zu stützen (15). Ergebnis war die Zulassung von Fintepla in den USA am 25.06.2020 mit dem Ausweis eines gegenüber den Angaben in den Studienberichten tendenziell stärkeren Effekts auf die Häufigkeit konvulsiver Anfälle (FDA (15) vs. Studienberichte (11, 16)):</p> <table border="1" data-bbox="293 1046 1171 1259"> <thead> <tr> <th>FDA/Vorliegende Studienberichte</th> <th>Studie 1</th> <th>Studie 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Häufigkeit konvulsiver Anfälle (%)</td> <td>- 70,0 / - 62,3</td> <td>- 59,5 / - 54,0</td> </tr> <tr> <td>Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 50 %</td> <td>OR 29,2/15,0</td> <td>OR 25,5/26,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Aufgrund der FDA-Bewertung lassen sich letztlich keine Aussagen zur Ergebnissicherheit ableiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p>	FDA/Vorliegende Studienberichte	Studie 1	Studie 2	Häufigkeit konvulsiver Anfälle (%)	- 70,0 / - 62,3	- 59,5 / - 54,0	Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 50 %	OR 29,2/15,0	OR 25,5/26,0	
FDA/Vorliegende Studienberichte	Studie 1	Studie 2									
Häufigkeit konvulsiver Anfälle (%)	- 70,0 / - 62,3	- 59,5 / - 54,0									
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 50 %	OR 29,2/15,0	OR 25,5/26,0									
S. 87, Z. 31 ff.											

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Streichung der Fußnote 5 von Tabelle 16</p> <p>Streichung des 2. Absatzes unter „Epileptische Anfälle“</p>	
<p>S. 52, Z. 23</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die in den Fußnoten 2, 3, 4 und 5 von Tabelle 16 genannten Vorbehalte können wie oben beschrieben aufgelöst werden, so dass eine Neubewertung des Verzerrungspotentials von einigen Endpunkten angemessen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>In der revidierten Gesamtschau ergibt sich für die Endpunkte Konvulsive Anfälle, Konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle, Dauer von Anfällen, Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen, klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I ein niedriges Verzerrungspotential.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 87, Z. 24	<p>einem bestimmten Datum auftraten bzw. nicht auftraten. Die beiden Tagebücher wurden für den Umgang mit fehlenden Daten wie folgt verwertet: [.....].“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Aussage auf Seite 87, Zeile 24 ist daher wie folgt zu ändern:</p> <p>Die Erhebung epileptischer Anfälle wurde mit einem Anfall-Tagebuch Patiententagebuch durchgeführt., zu welchem jedoch keine weiteren Informationen identifiziert wurden.</p>	
S. 29, Z. 29-30	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren stellen die Frage, „inwiefern die Erfassung der Anfälle auch über die erkrankten Kinder und Jugendlichen selbst – sofern möglich – gestattet war.</p> <p>Laut Studienprotokollen sollte aus Konsistenzgründen immer ein und dieselbe/derselbe Elternteil/Betreuer die Dokumentation vornehmen (17, 18). Prinzipiell hätte ein Ausfüllen durch eine zweite Person, also auch eine Patientin/einen Patienten erfolgen können. Dafür musste im elektronischen Tagebuch LogPad von dem Anbieter ERT (eResearchTechnology, Inc.) von dem primär dokumentierenden Elternteil/Betreuer ein neuer Account angelegt werden (19). Dies war aber aus Konsistenzgründen nicht vorgesehen (17, 18).</p>	<p>Die Anzahl der Anfälle wurde nach Art und Dauer täglich von der Betreuungsperson oder der Testperson in einem Tagebuch erfasst. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunkts immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen, welche während der Screeningvisite eine Einführung in den Gebrauch des Tagebuchs erhielt.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 29-30	Vorgeschlagene Änderung: C. Streichung des ersten Spiegelpunkts in der Liste der unklaren Punkte.	
S. 29, Z. 31 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Weiterhin fragen die Autoren nach der Technik der elektronischen Tagebücher.</p> <p>Die Dokumentation von Eltern/Betreuern erfolgte in allen Studien über das von dem Anbieter ERT (eResearchTechnology, Inc.) zur Verfügung gestellte „LogPad Diary“ (19, 20):</p>  <p>Dieses wurde den Eltern/Betreuern während der Screening-Visite 1 nach einem Training zur Verfügung gestellt (S. 19 ff.; (19)):</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none">1. Eltern/Betreuern wird das LogPad vom Studienpersonal gegeben, um das auf diesem Gerät permanent zugängliche Trainings-Video in der jeweiligen Sprache der Eltern/Betreuer anzuschauen. Das Trainings-Video konnte zusätzlich jederzeit über jeden anderen Computer unter Angabe individueller Zugangsdaten angesehen werden.2. Das Studienpersonal erhielt das LogPad danach zurück und öffnete die App, um die Patienten-individuellen Daten einzugeben.3. Eltern/Betreuern wurde das LogPad wieder ausgehändigt, um die landesspezifischen Datenschutzbedingungen zu lesen und zu akzeptieren und ein individuelles Passwort zu vergeben.4. Eltern/Betreuern absolvierten dann ein Trainings-Video Quiz und übten Eintragungen in das Anfall-Tagebuch. <p>Eingaben konnten bis zu sieben Tage nach dem jeweiligen tagesaktuellen Datum eingegeben werden. Waren die Eingaben nicht abgeschlossen oder unvollständig, erschien der Bildschirm mit den letzten Eingaben bis zu sieben Tage lang zur Erinnerung (19).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 31 ff.	Streichung des zweiten Spiegelpunkts in der Liste der unklaren Punkte.	
S. 29, Z. 34 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Eine weitere Frage war, „inwiefern die Klassifikation der Anfälle durch die Eltern/Betreuungspersonen vollumfänglich möglich war.“</p> <p>Bei der Screening-Visite wurde vom Studienpersonal im sogenannten „Seizure Type Selection Report“ in Absprache mit den Patienten/Eltern/Betreuern geklärt, welche Arten von Anfällen in der Vergangenheit beobachtet wurden. Die Patienten/Eltern/Betreuer beschrieben die Anfallstypen in ihren Worten, und diese Beschreibungen wurden dann entsprechend der Anfallstypen im Anfall-Tagebuch verankert, in das LogPad eingegeben und waren dann dort sichtbar. Das Studienpersonal ordnete diese Beschreibung einer medizinischen Anfallsklassifikation zu (S.16, (19)) und ließ diese durch das Epilepsy Study Consortium verifizieren.</p> <p>Wenn während der Studienlaufzeit von den Eltern/Betreuern ein neuer Anfallstyp beobachtet wurde, erfolgte der Eintrag unter „Sonstige“. Dann wurde das Studienzentrum telefonisch kontaktiert, um diesen neuen Typ durch das Epilepsy Study Consortium verifizieren und dann das LogPad um diesen Eintrag</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 34 ff.	<p>aktualisieren zu lassen (19). Die Klassifikation der Anfälle durch die Eltern/Betreuer war somit vollumfänglich möglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des dritten Spiegelpunkts in der Liste der unklaren Punkte.</p>	
S. 29, Z. 36	<p>Anmerkung: Eine weitere Frage betraf die Rolle des ausschließlich in Modul 4 des Dossiers erwähnten Epilepsy Study Consortium in der Klassifikation der Anfälle nach Anfallstypen.</p> <p>Die Aufgaben des Epilepsy Study Consortium sind in den Studienberichten der Studie 1 und Studie 2 jeweils in Tabelle 1 dokumentiert: „Subject Eligibility Verification and Ongoing Review of Seizure Profile“ (11, 16).</p> <p>Das Epilepsy Study Consortium hatte die Aufgabe, die Eignung für die Teilnahme an den Studien auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der zu bestätigenden Diagnose „Dravet-Syndrom“ festzustellen.</p> <p>Der Vorgang der Verifizierung der Anfallstypen ist in der vorherigen Anmerkung beschrieben (Studie 2, Studienprotokoll, S.76, (18); Studie 1, Studienprotokoll S. 53, (17)).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 36	Streichung des vierten Spiegelpunkts in der Liste der unklaren Punkte.	
S. 29, Z. 38 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Gegenstand ist nachfolgend die Klärung der Rationale, welche Anfallstypen fokaler Anfälle in den Studien 1 und 2 erfasst wurden.</p> <p>In Studie 1 wurden für die konvulsiven Anfälle neben anderen Anfallstypen die fokalen Anfälle mit einer motorischen Komponente erfasst („Seizure types contributing to the primary endpoint were generalized TC, tonic, clonic, drop seizures (tonic-atonic), hemiclonic, and focal seizures with an observable motor component“ [Studienbericht, Kapitel 11.4 (11)]) und für die nicht-konvulsiven Anfälle neben anderen Anfallstypen die fokalen Anfälle ohne eine motorische Komponente (Studienbericht Studie 1, Tabelle 26; (11)) erfasst.</p> <p>In Studie 2 waren die konvulsiven Anfälle (Studienbericht Studie 2, Kapitel 11.4, Tabelle 28: „Seizure types contributing to the primary endpoint were GTC, secondarily GTC, clonic, drop seizures (tonic-atonic), hemiclonic, and focal seizures with a clear and observable motor component.“) und nicht-konvulsiven Anfälle („Focal without clear observable motor signs“) identisch definiert (16).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 38 ff.	<p>Es wurden also keine überlappenden Ereignisse erfasst, sondern distinkte Typen fokaler Anfälle.</p> <p>Bestätigt wird die korrekte Definition durch den EPAR, S. 60: „Seizure types contributing to the primary endpoint [i.e. convulsive seizures, d. Verf.] were GTC, secondarily GTC, clonic, drop seizures (tonic-atonic), hemiclonic, and focal seizures with a clear and observable motor component.“) (7).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des fünften Spiegelpunkts in der Liste der unklaren Punkte.</p>	
S. 84, Z. 12 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Studie 1 und der Studie 2 waren neben Ein- und Ausschlusskriterien Randomisierungskriterien zu erfüllen. Dabei handelt es sich um ein präspezifiziertes, zweistufiges Vorgehen. An Tag -41 wurde im ersten Schritt zur Screening-Visite im Studienzentrum die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Es mussten alle Einschlusskriterien erfüllt sein. Traf nur ein Ausschlusskriterium zu, konnte die Patientin/der Patient nicht in die Baselinephase aufgenommen werden. Wie in den Studienprotokollen beschrieben, hatte das unabhängige Epilepsy Study Consortium nach dem Screening und vor der Randomisierung während dieser Baselinephase die Aufgabe, die Ein- und</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausschlusskriterien zu prüfen und die finale Eignung der Patienten festzulegen. Zusätzlich mussten die Patienten, die beim Screening als geeignet eingestuft worden waren, zwischen Tag -42 und Tag -1 ein ECHO machen lassen. Zudem erfolgte eine Dokumentation der Anfälle durch die Eltern/Betreuer (17, 18).</p> <p>Am Tag -1 wurden im zweiten Schritt vor der Randomisierung die Randomisierungskriterien im Studienzentrum geprüft (folgend für Studie 1):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewilligung der Aufnahme in die Studie durch das Epilepsie-Studienkonsortium. 2. Kein Nachweis einer kardiovaskulären oder kardiopulmonalen Anomalie basierend auf dem Screening ECHO und EKG oder körperlicher Untersuchung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Spuren (Trace) von Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz oder Anzeichen von Lungenhochdruck. Bewilligung der Aufnahme durch den zentralen kardiologischen Gutachter. 3. Stabile Ausgangslage mit ≥ 6 konvulsiven Anfällen während der 6-wöchigen Baselinephase, mit einem Minimum von 2 in den ersten 3 Wochen und 2 in den zweiten 3 Wochen. 4. Bereitschaft und Fähigkeit eines Elternteils/Betreuers nach Meinung des Prüfarztes das Anfall-Tagebuch zu führen (d.h. mindestens 90 % adhären). 	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 84, Z. 14- 17	<p>Mit Randomisierungskriterium 3 sollte sichergestellt werden, dass die Patienten eine genügend hohe und stabile Anfallsfrequenz hatten. Mit Randomisierungskriterium 4 konnte schon während der Baselinephase sichergestellt werden, dass in dem elektronischen Anfall-Tagebuch wie vorgesehen dokumentiert wird.</p> <p>Ein erneutes Screening war im Rahmen der vorgegebenen konsekutiven zeitlichen Abfolge nur in Bezug auf die ECHO-Untersuchung möglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der Sätze: „Es ist unklar, warum diese Kriterien gesondert zu den Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt sind. Es ist nicht dargelegt, was mit Personen geschah, die zwar die Ein- und Ausschlusskriterien, nicht aber die Kriterien für die Randomisierung erfüllten. Denkbar ist beispielsweise, dass die Personen nach Verstreichen einer gewissen Zeitspanne erneut gescreent wurden. Angaben hierzu fehlen jedoch.“</p>	
S. 45, Z. 15 ff.	<p>Anmerkung: In den pivotalen Studien wurden ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung unerwünschte Ereignisse erfasst (UE). Bis zum Zeitpunkt der Einnahme der ersten Studienmedikation, also in</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 45, Z. 16- 17	<p>der In der Baselinephase (Tag -42 bis Tag -1) werden diese als „non-TEAE“ bezeichnet:</p> <p>„A TEAE is defined as any AE that based on start date information occurs after the first intake of study treatment. All other AEs occurring after enrollment and prior to the first administration of study treatment are defined as non-treatment emergent AEs (non-TEAEs).“ (SAP Studie 2, S. 44; (2))</p> <p>„A TEAE is defined as any AE that based on start date information occurs after the first intake of study treatment. Safety tables will present TEAE data by assigned treatment group through Visit 13. All other AEs occurring after enrollment and prior to the first administration of study treatment are defined as non-treatment emergent AEs (non-TEAEs).“ (Studie 1, SAP, S. 42; (1))</p> <p>Laut Statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen werden UE (TEAE) mit Gabe der Studienmedikation dokumentiert (1, 2, 17, 18). Nur diese sind für Aussagen zur Sicherheit von Fenfluramin relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Satzes: „Es ist unklar, wieso UE erhoben, jedoch nicht ausgewertet werden.“</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 83, Z. 42 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren stellen fest, dass mit Protokollamendment 3 vom 31. Oktober 2016 in Studie 1501 bzw. Protokollamendment 2 vom 31. Oktober 2016 in Studie 1502 [...] für Studie 1 zudem länderübergreifend Änderungen an den Einschlusskriterien durchgeführt [wurden]:</p> <p>„In der Aufzählung der erforderlichen Anzahl von Krampfanfällen in den 12 Wochen vor dem Screening wurden atonische Krampfanfälle durch tonisch-atonische Krampfanfälle ersetzt. Ein Rationale für diese Änderung wurde nicht identifiziert. Diese Änderung scheint nicht kongruent mit dem Einschlusskriterium zum Auftreten mehrerer Anfallstypen der Studie 1. Hier werden lediglich atonische, nicht jedoch tonisch-atonische Anfälle aufgezählt. Es ist unklar, inwiefern in der klinischen Ausprägung des Dravet-Syndroms tatsächlich atonische Anfälle ohne tonische Komponente auftreten und inwiefern dies unterschiedlich stark am Dravet-Syndrom erkrankte Personen widerspiegeln würde. In Studie 1504 fand diese Änderung zudem nicht statt: Hier wurden Personen mit atonischen, nicht tonisch-atonischen Anfällen eingeschlossen. Dies ist kongruent mit der Aufzählung der erforderlichen Anzahl an Anfällen in den 12 Wochen vor Screening. Konsequenzen der beobachteten Diskrepanz in den Einschlusskriterien der Studie 1 für die Patientenrekrutierung dieser Studie und auch im Hinblick auf</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 83, Z. 42 ff.	<p>die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien 1 und 1504 können abschließend nicht abgeschätzt werden.“</p> <p>Mit den von den Autoren beschriebenen Protokollamendments wurde ein sachlicher Fehler im Einschlusskriterium 5 der Studien 1501 und 1502 korrigiert. Atonische Anfälle sind nicht-convulsive Anfällen, während tonisch-atonische Anfälle (Sturzanfälle) zu den convulsiven Anfällen zählen. Praktische Auswirkungen auf die Rekrutierung der Studienteilnehmer hatte dieser Fehler nicht.</p> <p>Die Häufigkeit atonischer Anfälle ist beim Dravet-Syndrom kein Maßstab für die Krankheitsschwere. Von den insgesamt 119 Patienten in Studie 1 hatten zu Baseline nur 8 Patienten atonische Anfälle (Tab. 14.2.6.1, Studienbericht Studie 1, (11)). Unter den insgesamt 206 Patienten der Studien 1 und 2 gab es nur einen Patienten, bei dem im Studienverlauf ein atonischer Anfall erstmalig beobachtet wurde (21).</p> <p>Während das Einschlusskriterium 5 ausschließlich auf die Sicherstellung einer genügend hohen Frequenz an convulsiven Anfällen abzielte, ist das Auftreten mehrerer Anfallstypen Gegenstand von Einschlusskriterium 4.a. Beide Einschlusskriterien sind unabhängig voneinander zu sehen.</p> <p>Es trifft nicht zu, dass Patienten mit tonisch-atonischen Anfällen nicht in Studie 2 eingeschlossen werden konnten. In beiden Studien</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 83 f., Z. 42 ff.	finden sich vergleichbar wenige Patienten mit tonisch-atonischen Anfällen zu Baseline (22). Vorgeschlagene Änderung: Streichung der oben zitierten Passage	
S. 29, Z. 3 f. S. 30, Z. 3 ff. S. 62, Z. 15 f. S. 63, Z. 10 f. S. 64, Z. 24 f.	Anmerkung: An mehreren Stellen in der Nutzenbewertung bemerken die Autoren sinngemäß, dass „in Modul 4 des Dossiers [...] tonische und tonisch-atonische Anfälle jedoch nicht den konvulsiven Anfällen zugeordnet [werden]“. Auf Grundlage der in dieser Hinsicht unvollständigen Angaben in Tabelle 4-38 und 4-43 ist dieser Schluss nachvollziehbar. Tatsächlich wurden diese Anfälle erfasst und den konvulsiven Anfällen zugeordnet, wie ein Ausschnitt aus der Bedienungsanleitung des Anfall-Tagebuchs (S. 15, (19)) zeigt:	Als konvulsive Krampfanfälle wurden hemiklonische, fokale mit beobachtbaren, motorischen Anzeichen, generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert tonisch-klonische, tonische, klonische und tonische/atonische Anfälle zusammengefasst.

<p>A: HEMICLONIC (Note lateralization: R body, L body, or independent)</p> <p>B1: FOCAL <u>WITH CLEAR OBSERVABLE MOTOR SIGNS</u> (i.e. automatism: stiffening)</p> <p>B2: FOCAL <u>WITHOUT</u> CLEAR OBSERVABLE MOTOR SIGNS (i.e. autonomic pupillary dilation, and no motor signs)</p> <p>C: SECONDARILY GENERALIZED TONIC CLONIC (evolving to bilateral)</p> <p>D: GENERALIZED TONIC CLONIC CONVULSION</p> <p>E: ABSENCE OR ATYPICAL ABSENCE</p> <p>F: MYOCLONIC</p> <p>G: TONIC</p> <p>H: ATONIC – <u>not</u> resulting in a drop</p> <p>I: CLONIC (Note bilateral: symmetric R and L)</p> <p>J: TONIC/ATONIC (cannot differentiate) - 'drop attacks' should be ;</p> <p>K: INFANTILE SPASMS (if under 3 years of age)</p> <p>L: EPILEPTIC SPASMS (if 3 years of age and older)</p> <p>M: NON CONVULSIVE STATUS (greater than 30 min)</p> <p>N: CONVULSIVE STATUS (greater than 30 min)</p> <p>O: OTHER</p> <hr/> <p>The seizures highlighted in the table above are 'convulsive' seizures</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Alle oben genannten Stellen sind sinngemäß zu ändern in: „Entgegen den Angaben in den Tabellen 4-38 und 4-43 wurden auch tonische und tonisch-atonische Anfälle den konvulsiven Anfällen zugeordnet.“</p>	
---	--

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, Z. 20 ff. S. 83, Z. 34 ff. S. 83, Z. 39 ff.	<p>der Einsatz von Stiripentol in Studie 1501 ausgeschlossen und in Studie 1502 möglich war.“ In: „Die Studienmedikation erfolgte als Zusatztherapie zur bestehenden antiepileptischen Therapie, wobei der Einsatz von Stiripentol im Rahmen der Studie 1 in den Studien 1501 und 1502 ausgeschlossen war.“</p> <p>Streichung der Sätze:</p> <p>„Zudem ist der Stellenwert dieser länderspezifischen Amendments unklar.“</p> <p>„Der Stellenwert dieses Protokolls für Studienzentren aus anderen Ländern ist nicht nachvollziehbar.“</p> <p>„Durch die Umsetzung ist jedoch nicht nachvollziehbar, inwiefern diese Änderungen zeitgleich in den beteiligten Ländern umgesetzt wurden.“</p>	
S. 19, Z. 20 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren merken an, dass durch die Umsetzung als länderspezifische Amendments in Studie 2 unklar sei, inwiefern diese Änderungen gleichzeitig in den teilnehmenden Studienzentren umgesetzt wurden. Dies erschien besonders für die Erfassung der UE von besonderem Interesse relevant.</p> <p>Länderspezifische Amendments sind wie in der vorherigen Anmerkung beschrieben ein übliches Vorgehen, alle Amendments</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19, Z. 20 ff.	<p>waren präspezifiziert und damit ihre gleichzeitige Umsetzung gewährleistet. Die Rationale für die Anpassung von AESI ist weiter unten beschrieben. Erfasste AESI wurden nicht gelöscht („The AEs removed list of AESIs were not expunged from the AESI database.“ (Studie 2, Studienbericht, S. 64; (16)).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Absatzes: „Durch die Umsetzung als länderspezifische Amendments ist unklar, inwiefern diese Änderungen gleichzeitig in den teilnehmenden Studienzentren umgesetzt wurden. Dies erscheint besonders für die Erfassung der UE von besonderem Interesse relevant.“</p>	
S. 37, Z. 20 ff.	<p>Anmerkung: Der Endpunkt Exekutive Funktionen mittels BRIEF / BRIEF-P wurde im klinischen Studienprogramm als Sicherheitsendpunkt eingesetzt, um festzustellen, ob die oft bei Behandlung mit Antiepileptika beobachtete Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen bei Fenfluramin zu beobachten war. In den Statistischen Analyseplänen, Studienprotokollen und Studienberichten der Studie 1 und der Studie 2 ist BRIEF / BRIEF-P deshalb in der Kategorie Sicherheit zu finden und dies wurde entsprechend in Modul 4 übernommen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37, Z. 20 ff.	<p>Im Studienprotokoll zu Studie 1 wird die Umsetzung des Manuals von Gioia et al. beschrieben (Appendix 3, S. 289/885 ff; (17)).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Streichung der Sätze: „Aufgrund fehlender Angaben ist unklar, inwiefern BRIEF und BRIEF-P nach den Vorgaben des Manuals eingesetzt wurden. Der pU legt nicht dar, warum der Endpunkt als Sicherheitsendpunkt eingestuft wurde.“</p>	
S. 56, Z. 11 ff. S. 84, Z. 23 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren bemerken an verschiedenen Stellen, dass der Anzahl der begleitenden antiepileptischen Therapien zu Studienbeginn und keine Informationen zu den Anfallstypen vor Studienbeginn und verfügbar seien.</p> <p>Diese Aussagen sind unzutreffend. In den Tabellen 4-34 und 4-32 von Modul 4 ist die Anzahl der antiepileptischen Begleitmedikationen in Studie 1 und Studie 2 genannt. Detailliertere Angaben sind in den Tabellen 14.1.4.3b und 14.1.4.4.1b der Studienberichte zu Studie 1 (11) und Studie 2 (16) zu finden. Die Anzahl der Patienten mit den verschiedenen nicht-convulsiven Anfallstypen zu Baseline ist den Tabellen 14.2.6.1</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 84, Z. 23 ff.	<p>(Studie 1 Studienbericht, (11)) und 14.2.6.2b (Studie 2 Studienbericht, (16)) zu entnehmen, die Anzahl der Patienten mit den verschiedenen konvulsiven Anfallstypen zu Baseline in Studie 2 der Tabelle 14.2.6.4b (Studie 2 Studienbericht, (16)). Letztere Daten sind zusammen mit den Angaben für die konvulsiven Anfallstypen in Studie 1 in Tabelle EPST1 (Seite 1) zu finden (22).</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsdauer war nicht präspezifiziert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Informationen waren jedoch verfügbar zu den Anfallstypen vor Studienbeginn und der Anzahl der begleitenden antiepileptischen Therapien zu Studienbeginn. Die Erhebung der Krankheitsdauer war nicht präspezifiziert.</p>	
S. 86, Z 21 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Für Patienten, die zuvor an Studie 2 teilgenommen hatten, war als Einschlusskriterium eine stabile Begleitbehandlung mit Clobazam, Valproinsäure und Stiripentol für mindestens 4 Wochen vor dem Screening mit Fortführung der Gabe in einer stabilen Dosierung während der Studienlaufzeit formuliert.</p> <p>Die Rationale, warum ein analoges Einschlusskriterium nicht für Patientinnen und Patienten der Studien 1 vorgesehen wurde, liegt in der zulassungskonformen Therapie von Stiripentol begründet:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 86, Z. 21 ff.	<p>Laut Fachinformation erfordert diese eine Komedikation mit Clobazam und Valproinsäure (23).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nur für Personen, die zuvor an Studie 2 teilgenommen haben, ist als zulassungskonformes Einschlusskriterium eine stabile Begleitbehandlung mit Clobazam, Valproinsäure und Stiripentol für mindestens 4 Wochen vor dem Screening mit Fortführung der Gabe in einer stabilen Dosierung während der Studienlaufzeit formuliert. Es wurde keine Rationale identifiziert, warum Ein analoges Einschlusskriterium war nicht für Patientinnen und Patienten der Studien 1501 und 1502 vorgesehen, da diese nicht mit Stiripentol behandelt wurden (Ausschlusskriterium).</p>	
S. 82, Z. 12 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren sehen eine mögliche Diskrepanz zwischen Studienpopulation und Zielpopulation: „Die vorliegenden kontrollierten Studien 1 und 1504 rekrutierten Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Dravet-Syndrom mit mindestens 4 konvulsiven Anfällen in den 4 Wochen vor Studienbeginn.</p> <p>Der pU liefert keine Angaben dazu, bei welchem Anteil der am Dravet-Syndrom Erkrankten eine solche Symptomatik trotz Einnahme antiepileptischer Therapien vorliegt. Daher ist unklar,</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 82, Z. 12 ff.	<p>inwiefern es sich bei der Studienpopulation um stärker betroffene Patientinnen und Patienten gegenüber der Zulassungspopulation handelt.“</p> <p>Dieser Einwand ist medizinisch unbegründet. Konvulsive Anfälle sind Leitsymptome des hochgradig therapierefraktären Dravet-Syndroms mit hoher Variabilität. Die minimalen und maximalen Frequenzen konvulsiver Anfälle zu Baseline in den vorliegenden Fenfluramin- und Cannabidiol-Studien zeugen von der enormen Bandbreite des individuellen Anfallsgeschehens (24). Dass ein nennenswerter Anteil an Patienten mit Dravet-Syndrom durch die etablierte Minimalhäufigkeit von 4 konvulsiven Anfällen in 4 Wochen (24) von den Studien ausgeschlossen geblieben wäre, ist nicht plausibel.</p> <p>Außerdem setzt das Studienziel einer Anfallsreduktion voraus, dass die Studienteilnehmer überhaupt eine nennenswert reduzierbare Anfallsfrequenz zu Baseline haben. Die EMA „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ stellt hierzu in Kapitel 4.5.5.3 Therapeutic confirmatory studies für Add-on Studien fest: „Baseline seizure frequency should be sufficiently high and duration of baseline should be sufficiently long to detect decreases as well as increases in seizure frequency in the treatment phase.“(8).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Streichung des dritten Absatzes auf S. 82.	
S. 13, Z. 3 S. 18, Z. 3 S. 13, Z. 3 S. 18, Z. 3	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren bemängeln in den Tabellen 2 und 5, dass lediglich Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Alter vorgelegt worden seien.</p> <p>Diese Aussagen sind unzutreffend. Vielmehr wurden alle in den SAP der Studien 1 und 2 (1, 2) sowie der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (25) vorgesehenen Subgruppenanalysen durchgeführt und in Modul 4 Kapitel 4.4.2.7 dargestellt (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Streichung des Satzes „Weitere Subgruppenanalysen wurden nicht vorgelegt.“ In beiden Tabellen 2 und 5.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 85, Z. 25 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>An anderer Stelle bemerken die Autoren zu Subgruppenanalysen: „In Modul 4 liefert der pU Ergebnisse von Interaktionstests, jedoch ausschließlich für den Endpunkt „Mortalität“. Da jedoch keine Todesfälle in den Studien 1 und 1504 auftraten, ist unklar, auf welchen Endpunkt sich die Ergebnisse tatsächlich beziehen. Auch die Bezeichnung „Effektmodifikator-a“ bis „Effektmodifikator-d“ ist nicht nachvollziehbar. Die Ergebnisse wurden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</p> <p>Den Autoren ist zuzustimmen, diese Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung von Fenfluramin zu berücksichtigen, beziehen sich ihre Bemerkungen doch auf die in der Modulvorlage enthaltene, unveränderte Mustertabelle 4-16.</p> <p>Adäquat wäre eine Diskussion des Kapitels 4.4.2.7 Subgruppenanalysen in Modul 4.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Streichung der Aussagen zu Tabelle 4-16.</p> <p>Diskussion von Kapitel 4.4.2.7 Modul 4.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	Anmerkung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 92, Z. 31 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren extrahieren ohne erkennbare Systematik einige Aussagen aus dem EPAR-Kapitel 2.6.1. Discussion clinical safety, stellen sie als „Bedenken“ dar, ohne diese Aussagen zu kontextualisieren, und vermitteln so den Eindruck, als handele es sich um eine Wertung der EMA:</p> <p>„Im EPAR beschriebene Bedenken zur Sicherheit umfassen die folgenden Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Warnhinweis zu einer möglichen erhöhten Anfallshäufigkeit bei paralleler Stiripentol-Gabe und Aufnahme eines Unterkapitels zu Status epilepticus in der Fachinformation.• Auswertungen zu UE bei den am häufigsten verwendeten Kombinationen von Antiepileptika: Fenfluramin/Clobazam/Valproat, Fenfluramin/Clobazam/Stiripentol und Fenfluramin/Valproat/Stiripentol. Bei Anwendung der Antiepileptika-Kombinationen wurde eine höhere Inzidenz von Somnolenz, Gewichtsabnahme und vermindertem Appetit berichtet als bei Nichtanwendung. Ein Warnhinweis bezüglich der höheren Inzidenz von vermindertem Appetit und Gewichtsverlust bei der Kombination von Fenfluramin mit anderen Antiepileptika, z. B. Stiripentol, wird daher in der Fachinformation hinzugefügt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 92, Z. 31 ff.	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Sicherheit: Fenfluramin kann bei Personen mit Adipositas Krankheiten der Herzklappen und pulmonale Hypertonie verursachen. Vor dem Hintergrund der langen Behandlungsdauer beim Dravet-Syndrom wurden vor allem für diesen Aspekt die kurzen kontrollierten Studienphasen als Problem gesehen.“ <p>Die tatsächlichen „safety concerns“ der EMA sind explizit eingangs des nachfolgenden Kapitels 2.6.2. Conclusions on the clinical safety“ auf S. 84 genannt (7):</p> <p>„Important identified risks: none</p> <p>Important potential risks: valvular heart disease, pulmonary arterial hypertension, suicidal ideation and behaviour, growth retardation</p> <p>Missing information: long-term safety in Dravet syndrome patients, off-label use (in wider paediatric epilepsies; obesity), use in patients with renal impairment, use in patients with hepatic impairment“</p> <p>Bei den oben genannten Aussagen in der Nutzenbewertung handelt es sich also größtenteils nicht um Bedenken der EMA.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Streichung der Einleitung „Im EPAR beschriebene Bedenken zur Sicherheit umfassen die folgenden Aspekte:“ oder Anpassung des nachfolgenden Textes.	
S. 92, Z. 32 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren verweisen auf einen „Warnhinweis zu einer möglichen erhöhten Anfallshäufigkeit bei paralleler Stiripentol-Gabe und Aufnahme eines Unterkapitels zu Status epilepticus in der Fachinformation.“</p> <p>Maßgeblich sind die Angaben in der Fintepla Fachinformation. Dort gibt es keinen Warnhinweis zu einer möglichen erhöhten Anfallshäufigkeit bei paralleler Stiripentol-Gabe (27).</p> <p>Unter "Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen" gibt es ein Unterkapitel "Status epilepticus" mit dem Text: "In den klinischen Studien der Phase III betrug die beobachtete Häufigkeit von Status epilepticus 2,4 % in der Placebo-Gruppe und 6,6 % in der Fenfluramin-Gruppe. Es gab keine Studienabbrüche aufgrund eines Status epilepticus."</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 92, Z. 32 ff.	Diese Aussage vermittelt redundante Information zu den im Dossier gezeigten Daten zum Status epilepticus und ist daher nicht bewertungsrelevant. Vorgeschlagene Änderung: Streichung dieses Spiegelpunkts.	
S. 92, Z. 34 ff. S. 93, Z. 2 ff. S. 92, Z. 38 ff.	Anmerkung: Die Autoren merken an, dass keine „Auswertungen zu UE bei den am häufigsten verwendeten Kombinationen von Antiepileptika: Fenfluramin/Clobazam/Valproat, Fenfluramin/Clobazam/Stiripentol und Fenfluramin/Valproat/Stiripentol“ vorlägen. Diese Aussage ist unzutreffend. Die Auswertungen sind wesentliche Bestandteile der Antwort auf Question 89 im Rapporteurs Day 180 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report, welcher dem G-BA in Modul 5 des Dossiers vorliegt (12). In der Nutzenbewertung folgt dann ein Verweis auf einen Warnhinweis bezüglich der höheren Inzidenz von vermindertem Appetit und Gewichtsverlust in der Fachinformation (27). Es ist nicht ersichtlich, welchen Mehrwert das partielle direkte oder indirekte Zitieren einer Fachinformation zur gesundheitsökonomischen Evaluation der Daten beisteuert. Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Streichung dieses Spiegelpunkts.	
S. 92, Z. 41 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Folgenden thematisieren die Autoren aufgrund der Historie von Fenfluramin nachvollziehbar und berechtigterweise die Frage der kardiovaskulären Sicherheit.</p> <p>Zur vollständigen Darstellung dieses Aspektes wäre es an dieser Stelle sinnvoll, auf die von der EMA beauftragten und in der Fachinformation festgeschriebenen Vorkehrungen zur Vermeidung dieser kardiovaskulären Risiken einzugehen (27).</p> <p>Die vorgeschriebenen, regelmäßigen Echokardiografien sorgen für eine engmaschige Überwachung, das für Antiepileptika einzigartige Programm für den kontrollierten Zugang für ein Höchstmaß an Professionalität im Umgang mit Fenfluramin.</p> <p>Diese Maßnahmen hatten sich bereits vor Markteintritt von Fintepla in Deutschland im Rahmen eines vom 15.01.2019 bis zum 31.01.2021 laufenden Arzneimittel-Härtefallprogramms bewährt (28–30).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 92, Z. 41 ff.	<p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Spiegelpunkts</p> <p>Einfügen eines Satzes wie „Zur Kontrolle der bekannten kardiovaskulären Risiken wurde ein engmaschiges Sicherheitsnetz bestehend aus einem Programm für den kontrollierten Zugang und regelmäßigen Echokardiografien etabliert.“</p>	
S. 45, Z. 4 S. 52, Z. 23 S. 93, Z. 39 S. 94, Z. 33	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung wird an mehreren Stellen eine unklare Definition und Dokumentation der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in Studie 1 und Studie 2 kritisiert.</p> <p>In Studie 1 ist die Definition der AESI konsistent im Studienprotokoll (Kapitel 8.1.3) und Studienbericht (Kapitel 9.5.3.1) dokumentiert (16). Die aufgetretenen AESI finden sich im Studienbericht im Kapitel 12.2.1.3.1 und den dort referenzierten Anhängen sowie entsprechend in Modul 4 (3, 16). AESI, die nicht aufgetreten sind, wurden nicht dokumentiert, so dass nur für einen geringen Anteil der a priori definierten AESI Ergebnisse berichtet wurden.</p> <p>Aufgrund der wenigen berichteten AESI wurde die Definition der AESI, d.h. der Umfang der erfassten AESI in Studie 2 angepasst, wofür die Begründung im Studienbericht der Studie 2 zu finden ist:</p>	<p>Mit der Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer stratifizierte relative Risiken auf Einzelstudien- sowie für die entsprechenden Meta-Analysen für die Endpunkte Schwerwiegendes UE und UE von besonderem Interesse vor. Hierbei zeigten sich in den gepoolten Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„During the study, the AESI list was found to be overly inclusive, containing many items that were nonspecific and often capturing common signs and symptoms rather than a relevant diagnosis. The list of AESIs was modified and reduced during the study, as per amendment of the protocol (Amendment numbers for the updates of the AESI list are shown in Section 9.8.1.4). Among the changes, this amendment discontinued the prospective reporting of echocardiograms with trace mitral and/or aortic regurgitation as AESIs. The AEs removed list of AESIs were not expunged from the AESI database.“ (Studie 2, Studienbericht, S. 64; (16))</p> <p>Zusätzlich sei hier auf den Day 120 Safety Report im Rahmen des Zulassungsverfahrens verwiesen, der das Thema adressiert (S. 67; (31)):</p> <p>„AESI were predefined in the study protocols. Some AESI, specifically the predefined cardiopulmonary AESI, initially included AEs that clinically overlapped with other disorders (ie, chest pain, dyspnea, persistent cough, increased blood pressure, jugular venous distention, heart murmur, pulmonary rales, increased heart rate, peripheral edema, ascites, syncope, and decompensated right ventricular failure). Thus, many were deemed to be too nonspecific, especially considering echocardiography is an integral monitoring tool in the program and is a more sensitive early detection measure than AEs associated with VHD or PAH. Thus, the number of AEs</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>included as AESI was lessened through protocol amendments to decrease duplicate record-keeping. Similarly, serotonin (5-hydroxytryptamin or 5-HT) syndrome was originally included in the list of AESI. It was removed from the AESI list because serotonin syndrome would be reported as a serious TEAE if it occurred. The revised list of AESIs which only include include hypoglycemia, elevated prolactin level, and suicidal thoughts/ideation was incorporated during Study 1504 and Study 1503. The revised list of AESI is as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycemia (defined in the protocol as serum blood glucose more than 20% below glucose level on study day -1 value or more than 10% below LLN (reference range: 60 to 140 mg/dL) • Elevated prolactin level • Suicidal thoughts or ideations <p>All AESI recorded in the clinical database since the beginning of the studies, including those reported prior to the protocol amendments, are reported for completeness.</p> <p>As agreed with FDA, a subset of AESI including echocardiogram abnormal for trace mitral and aortic valve regurgitation (AR), blood prolactin increased, blood pressure increase, tachycardia, and heart rate increased will be summarized in line listings in lieu of narratives. Subject narratives and associated patient profiles will</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

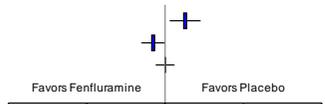
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 45, Z. 4 ff.</p> <p>S. 52, Z. 23</p>	<p>only be provided for AESI regarding cardiac murmur, mitral and AR \geq mild, hypoglycemia, and blood glucose decrease if the blood glucose laboratory test value was $>10\%$ below the lower limit of normal (eg, <3.0 mmol/L). All other AEIS reported for Blood glucose decreased or Hypoglycemia are provided in line listings in Appendix 3. Narratives and profiles are also provided for all SAEs, TEAEs leading to discontinuation, and deaths in Appendix 3. Serotonin syndrome was removed from the AESI list as it would also be recorded as an SAE and presented as such. No cases of serotonin syndrome have been recorded in the program.“ (31).</p> <p>Damit werden die AESI in beiden Studien wie präspezifiziert korrekt dargestellt. Es ergeben sich wie in Modul 4 in Tabelle 4-73 gezeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede für AESI in den beiden pivotalen Studien (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Streichung des Satzes „Die unterschiedlichen Definitionen der UE von besonderem Interesse können jedoch nicht nachvollzogen werden und erscheinen besonders innerhalb Studie 1 problematisch.“</p> <p>Streichung der Fußnote 17 von Tabelle 16 und Änderung der Bewertung sonstiger, das Verzerrungspotential beeinflussender</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 93, Z. 39 ff. S. 94, Z. 33 ff.	<p>Punkte für Unerwünschte Ereignisse in „Nein“ und Bewertung des Verzerrungspotentials für Unerwünschte Ereignisse als niedrig.</p> <p>Streichung der Sätze beginnend mit „Auffällig hier ist, dass ...“ bis zum Ende des Absatzes</p> <p>Streichung des Satzes „Keine Beurteilung erscheint hinsichtlich der UE von besonderem Interesse möglich, da hier nur für einen geringen Anteil der präspezifizierten Ereignisse Ergebnisse berichtet wurden.“</p>	
S. 75, Z. 18 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren stellen zutreffend fest, dass stratifizierte Effektschätzer für Sicherheitsendpunkte nicht vorgelegt wurden.</p> <p>Stratifizierte Relative Risiken konnten für übergeordnete Sicherheitsendpunkte mit genügend großer Ereigniszahl berechnet werden. Wie für die Wirksamkeitsendpunkte zeigen Vergleiche der stratifizierten und nicht-stratifizierten Meta-Analysen der Sicherheitsendpunkte nur marginale Unterschiede:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Stratifizierte Analyse (neu)</p>	<p>Mit der Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer stratifizierte relative Risiken auf Einzelstudien- sowie für die entsprechenden Meta-Analysen für die Endpunkte Schwerwiegendes UE und UE von besonderem Interesse vor. Hierbei zeigten sich in den gepoolten Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

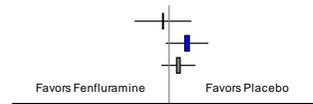
<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																						
	<div style="text-align: center;"> </div> <p>Nicht-stratifizierte Analyse</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Fenfluramine</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>38</td> <td>40</td> <td>26</td> <td>40</td> <td>38.5%</td> <td>1.46</td> <td>[1.15, 1.85]</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>42</td> <td>44</td> <td>61.5%</td> <td>1.02</td> <td>[0.95, 1.11]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>83</td> <td></td> <td>84</td> <td>100.0%</td> <td>1.19</td> <td>[1.07, 1.33]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>80</td> <td></td> <td>68</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 17.06, df = 1 (P < 0.0001); I² = 94% Test for overall effect: Z = 3.10 (P = 0.002)</p> <p>Zur besseren Lesbarkeit hier eine vergrößerte Wiedergabe des tabellarischen Parts des Forest Plots der stratifizierten Analyse:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Fenfluramine</th> <th>Placebo</th> <th>Weight</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>38 / 40</td> <td>26 / 40</td> <td>50.6%</td> <td>1.46 [1.15, 1.87]</td> <td>0.0022</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>42 / 43</td> <td>42 / 44</td> <td>49.4%</td> <td>1.03 [0.80, 1.32]</td> <td>0.8254</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>80 / 83</td> <td>68 / 84</td> <td>100.0%</td> <td>1.23 [1.03, 1.46]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 3.97, df = 1 (P=0.0463); I² = 75% Test for overall effect: Z = 2.33 (P=0.0198)</p> <p>Leichte UE</p>	Study or Subgroup	Fenfluramine		Placebo		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	Study 1	38	40	26	40	38.5%	1.46	[1.15, 1.85]	Study 2	42	43	42	44	61.5%	1.02	[0.95, 1.11]	Total (95% CI)		83		84	100.0%	1.19	[1.07, 1.33]	Total events	80		68					Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	38 / 40	26 / 40	50.6%	1.46 [1.15, 1.87]	0.0022	Study 2	42 / 43	42 / 44	49.4%	1.03 [0.80, 1.32]	0.8254	Total (95% CI)	80 / 83	68 / 84	100.0%	1.23 [1.03, 1.46]		
Study or Subgroup	Fenfluramine		Placebo		Weight	Risk Ratio																																																																		
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI																																																																	
Study 1	38	40	26	40	38.5%	1.46	[1.15, 1.85]																																																																	
Study 2	42	43	42	44	61.5%	1.02	[0.95, 1.11]																																																																	
Total (95% CI)		83		84	100.0%	1.19	[1.07, 1.33]																																																																	
Total events	80		68																																																																					
Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																																																																			
Study 1	38 / 40	26 / 40	50.6%	1.46 [1.15, 1.87]	0.0022																																																																			
Study 2	42 / 43	42 / 44	49.4%	1.03 [0.80, 1.32]	0.8254																																																																			
Total (95% CI)	80 / 83	68 / 84	100.0%	1.23 [1.03, 1.46]																																																																				

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																									
<p>Stratifizierte Analyse (neu)</p>  <p>Nicht-stratifizierte Analyse</p> <table border="1" data-bbox="286 821 1176 997"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Fenfluramine Events</th> <th>Total</th> <th>Placebo Events</th> <th>Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>27</td> <td>40</td> <td>15</td> <td>40</td> <td>32.9%</td> <td>1.80 [1.14, 2.83]</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>22</td> <td>43</td> <td>31</td> <td>44</td> <td>67.1%</td> <td>0.73 [0.51, 1.03]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2">83</td> <td colspan="2">84</td> <td>100.0%</td> <td>1.08 [0.82, 1.42]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>49</td> <td></td> <td>46</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: Chi² = 9.82, df = 1 (P = 0.002); I² = 90%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zur besseren Lesbarkeit auch hier eine vergrößerte Wiedergabe des tabellarischen Parts des Forest Plots der stratifizierten Analyse:</p> <table border="1" data-bbox="286 1109 1187 1284"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Fenfluramine</th> <th>Placebo</th> <th>Weight</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>27 / 40</td> <td>15 / 40</td> <td>37.4%</td> <td>1.80 [1.14, 2.83]</td> <td>0.0111</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>22 / 43</td> <td>31 / 44</td> <td>62.6%</td> <td>0.70 [0.50, 1.00]</td> <td>0.0503</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>49 / 83</td> <td>46 / 84</td> <td>100.0%</td> <td>1.00 [0.76, 1.32]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 10.29, df = 1 (P=0.0013); I² = 90%</p> <p>Test for overall effect: Z = 0.00 (P=0.9963)</p>		Study or Subgroup	Fenfluramine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Study 1	27	40	15	40	32.9%	1.80 [1.14, 2.83]	Study 2	22	43	31	44	67.1%	0.73 [0.51, 1.03]	Total (95% CI)	83		84		100.0%	1.08 [0.82, 1.42]	Total events	49		46				Heterogeneity: Chi ² = 9.82, df = 1 (P = 0.002); I ² = 90%							Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)							Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	27 / 40	15 / 40	37.4%	1.80 [1.14, 2.83]	0.0111	Study 2	22 / 43	31 / 44	62.6%	0.70 [0.50, 1.00]	0.0503	Total (95% CI)	49 / 83	46 / 84	100.0%	1.00 [0.76, 1.32]		
Study or Subgroup	Fenfluramine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI																																																																					
Study 1	27	40	15	40	32.9%	1.80 [1.14, 2.83]																																																																					
Study 2	22	43	31	44	67.1%	0.73 [0.51, 1.03]																																																																					
Total (95% CI)	83		84		100.0%	1.08 [0.82, 1.42]																																																																					
Total events	49		46																																																																								
Heterogeneity: Chi ² = 9.82, df = 1 (P = 0.002); I ² = 90%																																																																											
Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)																																																																											
Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																																																																						
Study 1	27 / 40	15 / 40	37.4%	1.80 [1.14, 2.83]	0.0111																																																																						
Study 2	22 / 43	31 / 44	62.6%	0.70 [0.50, 1.00]	0.0503																																																																						
Total (95% CI)	49 / 83	46 / 84	100.0%	1.00 [0.76, 1.32]																																																																							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

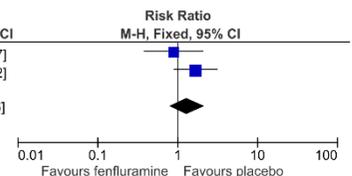
Moderate UE

Stratifizierte Analyse (neu)

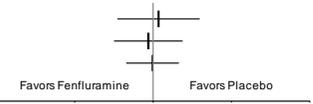
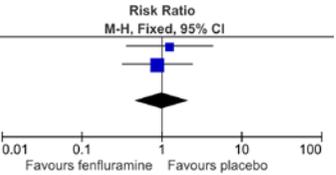


Nicht-stratifizierte Analyse

Study or Subgroup	Fenfluramine		Placebo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Study 1	8	40	9	40	45.3%	0.89	[0.38, 2.07]
Study 2	18	43	11	44	54.7%	1.67	[0.90, 3.12]
Total (95% CI)		83		84	100.0%	1.32	[0.80, 2.16]
Total events	26		20				
Heterogeneity: Chi ² = 1.40, df = 1 (P = 0.24); I ² = 29%							
Test for overall effect: Z = 1.09 (P = 0.27)							



Zur besseren Lesbarkeit auch hier eine vergrößerte Wiedergabe des tabellarischen Parts des Forest Plots der stratifizierten Analyse:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Study</th> <th style="text-align: center;">Fenfluramine</th> <th style="text-align: center;">Placebo</th> <th style="text-align: center;">Weight</th> <th style="text-align: center;">IV, Fixed, 95% CI</th> <th style="text-align: center;">P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td style="text-align: center;">8 / 40</td> <td style="text-align: center;">9 / 40</td> <td style="text-align: center;">36.1%</td> <td style="text-align: center;">0.84 [0.36, 1.92]</td> <td style="text-align: center;">0.6728</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td style="text-align: center;">18 / 43</td> <td style="text-align: center;">11 / 44</td> <td style="text-align: center;">63.9%</td> <td style="text-align: center;">1.69 [0.91, 3.17]</td> <td style="text-align: center;">0.0988</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td style="text-align: center;">26 / 83</td> <td style="text-align: center;">20 / 84</td> <td style="text-align: center;">100.0%</td> <td style="text-align: center;">1.31 [0.80, 2.17]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.77$, $\text{df} = 1$ ($P=0.1839$); $I^2 = 43\%$ Test for overall effect: $Z = 1.07$ ($P=0.2863$)</p> <p>SUE Stratifizierte Analyse (neu)</p>  <p>Nicht-stratifizierte Analyse</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Study or Subgroup</th> <th style="text-align: center;">Fenfluramine Events Total</th> <th style="text-align: center;">Placebo Events Total</th> <th style="text-align: center;">Weight</th> <th style="text-align: center;">Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td style="text-align: center;">5 40</td> <td style="text-align: center;">4 40</td> <td style="text-align: center;">36.6%</td> <td style="text-align: center;">1.25 [0.36, 4.32]</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td style="text-align: center;">6 43</td> <td style="text-align: center;">7 44</td> <td style="text-align: center;">63.4%</td> <td style="text-align: center;">0.88 [0.32, 2.40]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td style="text-align: center;">11 83</td> <td style="text-align: center;">11 84</td> <td style="text-align: center;">100.0%</td> <td style="text-align: center;">1.01 [0.47, 2.21]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: Fenfluramine 11, Placebo 11 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.19$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.66$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 0.03$ ($P = 0.97$)</p> 	Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	8 / 40	9 / 40	36.1%	0.84 [0.36, 1.92]	0.6728	Study 2	18 / 43	11 / 44	63.9%	1.69 [0.91, 3.17]	0.0988	Total (95% CI)	26 / 83	20 / 84	100.0%	1.31 [0.80, 2.17]		Study or Subgroup	Fenfluramine Events Total	Placebo Events Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Study 1	5 40	4 40	36.6%	1.25 [0.36, 4.32]	Study 2	6 43	7 44	63.4%	0.88 [0.32, 2.40]	Total (95% CI)	11 83	11 84	100.0%	1.01 [0.47, 2.21]	
Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																																									
Study 1	8 / 40	9 / 40	36.1%	0.84 [0.36, 1.92]	0.6728																																									
Study 2	18 / 43	11 / 44	63.9%	1.69 [0.91, 3.17]	0.0988																																									
Total (95% CI)	26 / 83	20 / 84	100.0%	1.31 [0.80, 2.17]																																										
Study or Subgroup	Fenfluramine Events Total	Placebo Events Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI																																										
Study 1	5 40	4 40	36.6%	1.25 [0.36, 4.32]																																										
Study 2	6 43	7 44	63.4%	0.88 [0.32, 2.40]																																										
Total (95% CI)	11 83	11 84	100.0%	1.01 [0.47, 2.21]																																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Zur besseren Lesbarkeit auch hier eine vergrößerte Wiedergabe des tabellarischen Parts des Forest Plots der stratifizierten Analyse:</p> <table border="1" data-bbox="291 635 1182 805"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Fenfluramine</th> <th>Placebo</th> <th>Weight</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>5 / 40</td> <td>4 / 40</td> <td>41.1%</td> <td>1.17 [0.35, 3.92]</td> <td>0.7948</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>6 / 43</td> <td>7 / 44</td> <td>58.9%</td> <td>0.87 [0.32, 2.38]</td> <td>0.7849</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>11 / 83</td> <td>11 / 84</td> <td>100.0%</td> <td>0.98 [0.45, 2.13]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="324 826 833 853">Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.14$, $\text{df} = 1$ ($P=0.7080$); $I^2 = 0\%$</p> <p data-bbox="324 863 728 890">Test for overall effect: $Z = 0.04$ ($P=0.9659$)</p> <hr/> <p data-bbox="286 938 353 965">AESI</p> <p data-bbox="286 986 638 1018">Stratifizierte Analyse (neu)</p> <div data-bbox="833 1069 1153 1173" data-label="Figure"> </div> <p data-bbox="286 1220 638 1252">Nicht-stratifizierte Analyse</p>	Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	5 / 40	4 / 40	41.1%	1.17 [0.35, 3.92]	0.7948	Study 2	6 / 43	7 / 44	58.9%	0.87 [0.32, 2.38]	0.7849	Total (95% CI)	11 / 83	11 / 84	100.0%	0.98 [0.45, 2.13]		
Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																					
Study 1	5 / 40	4 / 40	41.1%	1.17 [0.35, 3.92]	0.7948																					
Study 2	6 / 43	7 / 44	58.9%	0.87 [0.32, 2.38]	0.7849																					
Total (95% CI)	11 / 83	11 / 84	100.0%	0.98 [0.45, 2.13]																						

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																				
<p>S. 75, Z. 21 ff. S. 96, Z. 17 ff.</p>	<div data-bbox="291 534 1176 718"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Fenfluramine Events</th> <th>Fenfluramine Total</th> <th>Placebo Events</th> <th>Placebo Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>18</td> <td>40</td> <td>10</td> <td>40</td> <td>50.3%</td> <td>1.80 [0.95, 3.40]</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>10</td> <td>43</td> <td>10</td> <td>44</td> <td>49.7%</td> <td>1.02 [0.47, 2.21]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>28</td> <td>83</td> <td>20</td> <td>84</td> <td>100.0%</td> <td>1.41 [0.87, 2.30]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 1.23, df = 1 (P = 0.27); I² = 19% Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)</p> </div> <p>Zur besseren Lesbarkeit auch hier eine vergrößerte Wiedergabe des tabellarischen Parts des Forest Plots der stratifizierten Analyse:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Fenfluramine</th> <th>Placebo</th> <th>Weight</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>18 / 40</td> <td>10 / 40</td> <td>60.7%</td> <td>1.84 [0.99, 3.42]</td> <td>0.0526</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>10 / 43</td> <td>10 / 44</td> <td>39.3%</td> <td>1.03 [0.48, 2.22]</td> <td>0.9434</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>28 / 83</td> <td>20 / 84</td> <td>100.0%</td> <td>1.47 [0.91, 2.37]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 1.34, df = 1 (P=0.2463); I² = 26% Test for overall effect: Z = 1.55 (P=0.1201)</p> <p>Die stratifizierten Analysen reproduzieren den im Dossier dargelegten Befund auf Basis nicht-stratifizierter Analysen, dass es weder einen höheren noch einen geringeren bewertungsrelevanten Schaden von Fenfluramin gegenüber Placebo gibt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p>	Study or Subgroup	Fenfluramine Events	Fenfluramine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Study 1	18	40	10	40	50.3%	1.80 [0.95, 3.40]	Study 2	10	43	10	44	49.7%	1.02 [0.47, 2.21]	Total (95% CI)	28	83	20	84	100.0%	1.41 [0.87, 2.30]	Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value	Study 1	18 / 40	10 / 40	60.7%	1.84 [0.99, 3.42]	0.0526	Study 2	10 / 43	10 / 44	39.3%	1.03 [0.48, 2.22]	0.9434	Total (95% CI)	28 / 83	20 / 84	100.0%	1.47 [0.91, 2.37]		
Study or Subgroup	Fenfluramine Events	Fenfluramine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI																																																
Study 1	18	40	10	40	50.3%	1.80 [0.95, 3.40]																																																
Study 2	10	43	10	44	49.7%	1.02 [0.47, 2.21]																																																
Total (95% CI)	28	83	20	84	100.0%	1.41 [0.87, 2.30]																																																
Study	Fenfluramine	Placebo	Weight	IV, Fixed, 95% CI	P-value																																																	
Study 1	18 / 40	10 / 40	60.7%	1.84 [0.99, 3.42]	0.0526																																																	
Study 2	10 / 43	10 / 44	39.3%	1.03 [0.48, 2.22]	0.9434																																																	
Total (95% CI)	28 / 83	20 / 84	100.0%	1.47 [0.91, 2.37]																																																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																	
Die Tabellen 36 und 43 sollten mit folgenden Angaben ergänzt werden:																																																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt; Studie</th> <th colspan="2">Fenfluramin</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th>Fenfluramin vs. Placebo</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>RR [95%-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">UE</td> </tr> <tr> <td>Studie 1</td> <td>40</td> <td>38 (95,0)</td> <td>40</td> <td>26 (65,0)</td> <td>1,46 [1,15, 1,87] 0,0022</td> </tr> <tr> <td>Studie 2</td> <td>43</td> <td>42 (97,7)</td> <td>44</td> <td>42 (99,5)</td> <td>1,03 [0,80, 1,32] 0,8254</td> </tr> <tr> <td>Metaanalyse</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1,23 [1,03, 1,46] 0,0198</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Leichte UE</td> </tr> <tr> <td>Studie 1</td> <td>40</td> <td>27 (67,5)</td> <td>40</td> <td>15 (37,5)</td> <td>1,80 [1,14, 2,83] 0,0111</td> </tr> <tr> <td>Studie 2</td> <td>43</td> <td>22 (51,2)</td> <td>44</td> <td>31 (70,5)</td> <td>0,70 [0,50, 1,00] 0,0503</td> </tr> <tr> <td>Metaanalyse</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1,00 [0,76, 1,32] 0,9963</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Moderate UE</td> </tr> </tbody> </table>		Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	UE						Studie 1	40	38 (95,0)	40	26 (65,0)	1,46 [1,15, 1,87] 0,0022	Studie 2	43	42 (97,7)	44	42 (99,5)	1,03 [0,80, 1,32] 0,8254	Metaanalyse					1,23 [1,03, 1,46] 0,0198	Leichte UE						Studie 1	40	27 (67,5)	40	15 (37,5)	1,80 [1,14, 2,83] 0,0111	Studie 2	43	22 (51,2)	44	31 (70,5)	0,70 [0,50, 1,00] 0,0503	Metaanalyse					1,00 [0,76, 1,32] 0,9963	Moderate UE						
Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo																																																														
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert																																																														
UE																																																																			
Studie 1	40	38 (95,0)	40	26 (65,0)	1,46 [1,15, 1,87] 0,0022																																																														
Studie 2	43	42 (97,7)	44	42 (99,5)	1,03 [0,80, 1,32] 0,8254																																																														
Metaanalyse					1,23 [1,03, 1,46] 0,0198																																																														
Leichte UE																																																																			
Studie 1	40	27 (67,5)	40	15 (37,5)	1,80 [1,14, 2,83] 0,0111																																																														
Studie 2	43	22 (51,2)	44	31 (70,5)	0,70 [0,50, 1,00] 0,0503																																																														
Metaanalyse					1,00 [0,76, 1,32] 0,9963																																																														
Moderate UE																																																																			

Stellungnehmer: Zogenix GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie 1	40	8 (20,0)	40	9 (22,5)	0,84 [0,36, 1,92] 0,6728	
	Studie 2	43	18 (41,9)	44	11 (25,0)	1,69 [0,91, 3,17] 0,0988	
	Metaanalyse					1,31 [0,80, 2,17] 0,2863	
	SUE						
	Studie 1	40	5 (12,5)	40	4 (10,0)	1,17 [0,35, 3,92] 0,7948	
	Studie 2	43	6 (14,0)	44	7 (15,9)	0,87 [0,32, 2,38] 0,7849	
	Metaanalyse					0,98 [0,45, 2,13] 0,9659	
	AESI						
	Studie 1	40	18 (45,0)	40	10 (25,0)	1,84 [0,99, 3,42] 0,0526	
	Studie 2	43	10 (23,3)	44	10 (22,7)	1,03 [0,48, 2,22] 0,9434	
	Metaanalyse					1,47 [0,91, 2,37] 0,1201	

Literaturverzeichnis

Literatur

1. Zogenix International Limited. ZX008 Study 1, Statistischer Analyseplan; 2017.
2. Zogenix International Limited. ZX008-1504 Cohort 2, Statistischer Analyseplan; 2018.
3. Zogenix GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fenfluramin (Fintepla®). Modul 4 A; 2021 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4422/2021-02-01_Modul4A_Fenfluramin.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.0; 2020 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
5. Zogenix International Limited. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: (ZX008 Study 3: Subjects from Studies ZX008-1501 and ZX008-1502) Synopsis; 2021.
6. Sullivan J, Lagae L, Cross JH, et al. 853. Fenfluramine (FINTEPLA) in Dravet syndrome: Results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial (Study 3): Virtual American Epilepsy Society (AES) Annual Meeting, December 4-8, 2020; 2020 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: <https://zogenix-pharmawrite.ipostersessions.com/Default.aspx?s=61-F6-5B-FA-E2-53-75-C7-21-4C-EF-2C-BE-4F-EB-5C>.
7. European Medicines Agency. Assessment report Fintepla, Procedure No. EMEA/H/C/003933/0000: EMA/639853/2020, first published 08/01/2021; 2021 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (Draft): CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr, Committee for medicinal products for human use (CHMP); 2010 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (Draft): CHMP/EWP/566/98 Rev.3, Committee for medicinal products for human use (CHMP); 2018 [Zugriff am: 21.05.2021].
10. GW Pharmaceuticals plc. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Cannabidiol (Epidyolex®), Modul 4 A; 2020 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4081/2020-10-15_Modul4A_Epidyolex.pdf.
11. Zogenix International Limited. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: (ZX008 Study 1: Subjects from Studies ZX008-1501 and ZX008-1502) CLINICAL STUDY REPORT Final; 2019.

12. European Medicines Agency. Rapporteurs Day 180 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report. Clinical – Assessment of the responses to the CHMP/PRAC List of Questions. Fintepla (fenfluramine): EMEA/H/C/003933; 2020.
13. European Medicines Agency. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report. Clinical – Assessment of the responses to the CHMP/PRAC List of Questions. Fintepla (fenfluramine): EMEA/H/C/003933; 2020.
14. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Statistical Review, NDA Number: 212102, Fintepla (fenfluramine); 2020 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212102Orig1s000StatR.pdf.
15. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Review, NDA 212102, Fintepla (fenfluramine); 2020 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212102Orig1s000MedR.pdf.
16. Zogenix International Limited. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution, as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: Study ZX008-1504 Cohort 2: Final Clinical Study Report; 2018.
17. Zogenix International Limited. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: (ZX008 Study 1: ZX008-1501 und ZX008-1502) Clinical Study Protocol; 2016.
18. Zogenix International Limited. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution, as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: Study ZX008-1504 Cohort 2: Clinical Study Protocol; 2018.
19. ERT Corporation. eCOA Study Information Guide. Zogenix / ZX008-1501, 1502, 1503, 1504 / Effective Date: 10 December 2015 / Update: 29 Nov 2018 / Version: 6.00; 2018.
20. ERT Corporation. eCOA Site Guide to ERT Products. Zogenix / ZX008-1501, 1502, 1503 // Effective Date: 1 December 2015; 2015.
21. Zogenix International Limited. Tabelle ES16 aus der Integrated Summary of Effectiveness (ISE): New Seizure Types During Double-blind Treatment; ISE-DB-mITT Population; 2019.
22. Zogenix International Limited. Tabelle EPST1 aus der Integrated Summary of Effectiveness (ISE): Change from baseline convulsive seizure frequency per 28 days, by Seizure Type; Nonparametric Analysis ISE-DB-mITT Population; 2019.
23. Biocodex. Fachinformation Diacomit 500 mg Hartkapseln; 2018 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010665>.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Cannabidiol –

- AWG A; 2021 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/499/>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: In Kraft getreten am 20. April 2021; 2021 [Zugriff am: 21.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf.
 26. Zogenix International Limited. An Open-Label Extension Trial to Assess the Long-Term Safety of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome (ZX008-1503): INTERIM CLINICAL STUDY REPORT; 2018.
 27. Zogenix ROI. Fachinformation Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
 28. Zogenix International Limited. Compassionate Use Programme Safety Report: Safety Report Number: 1.0, Reporting Period: 15-Jan-2019 to 20-Nov-2019; 2019.
 29. Zogenix International Limited. Compassionate Use Programme Safety Report: Safety Report Number: 2.0, Reporting Period: 21 November 2019 to 21 October 2020; 2020.
 30. Zogenix International Limited. Compassionate Use Programme Safety Report: Safety Report Number: 3.0, Reporting Period: 22 October 2020 to 31 January 2021; 2021.
 31. Zogenix International Limited. Day 120 Safety Update. ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride); 2019.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Datum	21. Mai 2021
Stellungnahme zu	Fenfluramin 2021-02-01-D-642
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Dravet Syndrom, auch als severe myoclonic epilepsy in infancy bezeichnet, ist eine sehr seltene und in aller Regel schwer verlaufende Epilepsieform, die im Säuglingsalter beginnt und sich über die gesamte Lebensdauer erstreckt (1,2). Die große Mehrzahl der Erkrankungen wird durch Veränderungen des <i>SCN1A</i>-Gens, das für eine Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals Nav1.1 kodiert, verursacht (1). Bereits im Säuglingsalter treten Anfälle auf, die zunächst häufig fiebergeunden sind und von Beginn an oft prolongiert oder als Status epilepticus verlaufen. Im weiteren Verlauf kommen verschiedene Anfallsarten hinzu. Die Anfälle gehen mit einem hohen Verletzungspotential einher und auch das Risiko eines konvulsiven Status epilepticus mit einer nachfolgenden Morbidität bis hin zur Mortalität ist deutlich erhöht. Das Risiko des plötzlichen Todes bei Epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) ist bereits im frühen Kindesalter massiv erhöht (3). Die epileptischen Anfälle sind in der Regel mit einer relevanten Komorbidität assoziiert, die im Verlauf eine progrediente körperliche und geistige Behinderung umfasst.</p> <p>Das Dravet Syndrom verläuft in der großen Mehrzahl der Fälle äußerst therapieschwierig. Die Anfallshäufigkeit kann mit den bislang zur Verfügung stehenden antikonvulsiven Medikamenten meist nur unzureichend beeinflusst werden, die Anfallsfrequenz bleibt mit meist mehrfach pro Woche auftretenden bilateral tonisch-klonischen oder hemiklonischen Anfällen und oft täglich zahlreichen myoklonischen Anfällen hoch. Damit besteht ein hohes Verletzungsrisiko durch anfallsbedingte Stürze. Anfallsfreiheit als oberstes Ziel der Epilepsitherapie ist mit derzeitigen Mitteln leider kein realistisches</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieziel. Der Bedarf an neuen Therapieformen ist entsprechend hoch.</p> <p>Wie bei den übrigen Epilepsien ist auch die Therapie des Dravet Syndroms individuell zu gestalten. Eine Hierarchisierung verschiedener zur Verfügung stehender Antiepileptika oder gar eine Standardtherapie bzw. standardisierte Therapiekaskaden lassen sich derzeit nicht definieren. Wirksamkeit und Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen lassen sich bei den Betroffenen nicht von vornherein vorhersagen. Da die Wirksamkeit der bisherigen Antiepileptika bei diesen Epilepsien begrenzt ist, wird nur eine kleine Gruppe von Patienten dauerhaft mit demselben Antiepileptikum, das überzeugend eine persistierende Wirkung im individuellen Fall zeigte, behandelt.</p> <p>Als Konsequenz der individualisierten Epilepsitherapie wurden am 25.04.2013 "Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) (www.dgfe.org) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika" veröffentlicht. Die Grundzüge dieser Empfehlungen lassen sich auch auf das Dravet Syndrom anwenden. Die DGfE schlägt deswegen auch hier vor, bei der Bewertung neu zugelassener Antiepileptika durch den G-BA einen Nutzen und Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde.</p> <p>Letztendlich können dann erst mehrjährige Beobachtungen in der unkontrollierten Postmarketing-Phase den klinischen Mehrwert hinsichtlich Wirkung und Sicherheit verlässlicher darstellen.</p> <p>Fenfluramin wurde für Patienten mit Dravet Syndrom ab 2 Jahre als adjuvante Therapie in Kombination mit anderen Antiepileptika</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassen. Erste offene Beobachtungsstudien bestätigen die positiven Therapieeffekte aus den Zulassungsstudien (4,5). Positive Wirkungen auch bei anderen Epilepsieformen sind anzunehmen, bisher aber nicht ausreichend untersucht (6).</p> <p>Die vorgelegten Zulassungsstudien haben aus Sicht der DGfE im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit der Ergebnisse kritisch zu würdigende methodische Charakteristika. Dazu gehören eine relativ kurze Studiendauer von 12 Wochen (+ Baseline, Titration und ggf. Auswaschphase), 50 %ige Responderrate für konvulsive Anfälle als Outcome-Parameter, Placebo als Vergleichsarm und die Bestimmung der Anfallsfrequenz auf Basis einer Anfallszählung durch den/die Patient*in selbst oder dessen/deren Umgebung (Cook et al. 2013). Daneben sind berechtigterweise die Häufigkeit epileptischer Status und die Messung der Lebensqualität wichtige Parameter bei der Evaluierung der Therapie.</p> <p>Die DGfE ist der Meinung, dass die vorgelegten Studien belegen, dass Fenfluramin in der individualisierten Therapie des Dravet-Syndroms einen deutlichen klinischen Mehrwert haben kann und sieht seinen Nutzen durch die Ergebnisse der Zulassungsstudien als belegt an. Beachtenswert ist aus Sicht der DGfE insbesondere die im Vergleich zu anderen Zulassungs- und Therapiestudien in dieser Gruppe von Patienten mit oft extrem therapieschwieriger Epilepsie hohe Effektstärke von Fenfluramin mit einem Rückgang der Anfallsfrequenz um 54 (Studie „1504“) bis 62% (Studie „1“).</p> <p>Aufgrund des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils von Fenfluramin unterstützt die DGfE das Programm für einen kontrollierten Zugang, bis die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Fenfluramin im Anwendungsgebiet besser beurteilbar ist. Die DGfE bietet weiter eine</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
konstruktive Zusammenarbeit mit dem G-BA bei der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung neuer epileptologischer Therapien zum Wohle der Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien an.	

Literaturverzeichnis

1. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. Januar 2017;44:58–64.
2. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, Vadlamudi L, McMahon JM, Mulley JC, u. a. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology*. 2006;67(12):2224–6.
3. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia*. April 2011;52 Suppl 2:95–101.
4. Specchio N, Pietrafusa N, Doccini V, Trivisano M, Darra F, Ragona F, u. a. Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A real-world study. *Epilepsia*. November 2020;61(11):2405–14.
5. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, Talwar D, u. a. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia*. November 2020;61(11):2396–404.
6. Lagae L, Schoonjans A-S, Gammaitoni AR, Galer BS, Ceulemans B. A pilot, open-label study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. Oktober 2018;59(10):1881–8.

5.3 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	21.05.2021
Stellungnahme zu	Fenfluramin (Fintepla®)
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Jägerstraße 27 10117 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03. Mai 2021 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden gem. § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Fenfluramin (Fintepla®) veröffentlicht.</p> <p>Fenfluramin ist zugelassen für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.</p> <p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) arbeitet an der Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung seltener entwicklungsbedingter und epileptischer Enzephalopathien, u.a. für das Dravet-Syndrom, und ist somit gemäß 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt (1).</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Fenfluramin.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 82	<p>G-BA Argumentation:</p> <p>„Die Eingrenzung auf Personen mit mindestens 4 konvulsiven Anfällen in 4 Wochen findet sich nicht im Anwendungsgebiet von Fenfluramin wieder. Der pU liefert keine Angaben dazu, bei welchem Anteil der am Dravet-Syndrom Erkrankten eine solche Symptomatik trotz Einnahme antiepileptischer Therapien vorliegt. Daher ist unklar, inwiefern es sich bei der Studienpopulation um stärker betroffene Patientinnen und Patienten gegenüber der Zulassungspopulation handelt.“</p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Um eine sichere Aussage über den Effekt einer Therapie auf die Anfallshäufigkeit im Rahmen einer klinischen Studie treffen zu können empfiehlt die EMA im Rahmen ihres Leitfadens für die klinische Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Erkrankungen „eine ausreichend hohe Anfallshäufigkeit über eine entsprechend ausreichend lange</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Baseline-Periode“ als Basis für die Untersuchung (2, 3). Aus Sicht von Takeda stellt die Eingrenzung der Studienpopulation auf Patienten mit ≥ 4 konvulsiven Anfällen pro 4-wöchiger Periode in den 12 Wochen vor dem Screening eine angemessene Definition einer ausreichend hohen Anfallshäufigkeit dar, um eine Aussage über den Effekt der Therapie auf die Anfallshäufigkeit im Rahmen einer klinischen Studie treffen und anhand dessen den Zusatznutzen für die Zulassungspopulation bewerten zu können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine. Die Definition der Studienpopulation erlaubt eine Übertragung der Studienresultate auf die Zulassungspopulation.</p>	
G-BA S. 82	<p>G-BA Argumentation: „Die Zulassung von Fenfluramin erfasst auch erwachsene Personen mit Dravet-Syndrom. Diese waren jedoch von der Teilnahme an den Studien 1 und 1504 ausgeschlossen. [...] Für die erwachsene Zulassungspopulation liegen damit keine Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin vor.“</p> <p>Anmerkung Takeda:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da es sich beim Dravet-Syndrom um eine frühkindliche epileptische Enzephalopathie handelt, vertritt Takeda die Position, dass die primäre Krankheitsaktivität während der von der Studienpopulation umfassten Alterspanne besteht und sich in fortgeschrittenem Alter nicht wesentlich verändert.</p> <p>Das Fehlen von Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin bei Erwachsenen führt daher aus Sicht von Takeda nicht zu einer Einschränkung der Aussagekraft hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Fenfluramin in der von der Zulassung umfassten Zielpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	
G-BA S.84	<p>G-BA Argumentation: „Die bestehende antiepileptische Basistherapie wurde während der Studien fortgeführt. Hierzu zählten auch eine ketogene Diät oder eine Vagusnervstimulation. Diese Therapien mussten jedoch über einen Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening stabil sein und sollten unverändert während der Studien aufrechterhalten werden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inwiefern dennoch Therapieoptimierungen im Studienverlauf notwendig waren, ist nicht angegeben.“</p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Die EMA empfiehlt im Rahmen ihres Leitfadens für die klinische Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Erkrankungen, dass antiepileptische Begleitmedikationen vor Beginn der Baseline-Periode optimiert und in einer stabilen Dosis verabreicht werden sollen und auch über die Maintenance-Periode stabil gehalten werden sollen (2, 3).</p> <p>Diese Empfehlungen werden aus Sicht von Takeda im Rahmen der Studien 1 und ZX008-1504 umgesetzt. Anhand der Charakteristika der Patientenpopulationen ist ersichtlich, dass die Patienten vor Einschluss in die Studien mindestens eine antiepileptische Medikation erhalten hatten. Während der Studien erhielt die überwiegende Mehrheit der Patienten zwei bis fünf antiepileptische Begleitmedikationen, wobei diese über mindestens 4 Wochen vor dem Screening und während der Studie stabil sein mussten.</p> <p>Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten mit der in der klinischen Studie angewendeten Therapie gegen Epilepsie von einer bereits optimierten Therapie profitieren.</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Takeda Pharmaceutical Company Limited. Phase 2 ELEKTRA Study of Soticlestat (TAK-935/OV935) Meets Primary Endpoint Reducing Seizure Frequency in Children with Dravet Syndrome or Lennox-Gastaut Syndrome. 2020 [Available from: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2020/phase-2-elektra-study-of-soticlestat-tak-935ov935-meets-primary-endpoint-reducing-seizure-frequency-in-children-with-dravet-syndrome-or-lennox-gastaut-syndrome/>].
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Draft version. 2018.

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Fenfluramin (Fintepla®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Fenfluramin (Fintepla®) von Zogenix GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Fenfluramin ist zugelassen bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika. Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf zwei randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle ausschließlich positive Effekte bei der Morbidität und Lebensqualität. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich um die Endpunkte Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen und Status epilepticus.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literatur:

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Fenfluramin D-642

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Juni 2021
von 12:42 Uhr bis 13:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Zogenix GmbH:**

Herr Dr. Grünert
Herr Prof. Dr. Hipp
Frau Sturm

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Brückmann
Frau Dr. Ulrich

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE):**

Herr Prof. Dr. Hamer
Frau Dr. von Spiczak
Herr Prof. Dr. Strzelczyk

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beginn der Anhörung: 12:42 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit 10-minütiger Verspätung herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Stellungnahmeverfahren Fenfluramin zur Behandlung des Dravet-Syndroms oder konkret zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika. Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun, und demzufolge ist die Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung der FB Med des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 3. Mai 2021.

Ich muss zunächst, nachdem ich festgestellt habe, wer Stellungnahmen abgegeben hat, nämlich der pharmazeutische Unternehmer und die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, Takeda und der vfa, zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Zogenix GmbH müssten anwesend sein Frau Sturm, Herr Dr. Grünert und Herr Professor Dr. Hipp, für die DGfE Herr Professor Strzelczyk, Herr Professor Hamer und Frau Dr. von Spiczak sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Außerdem müsste Frau Dr. Ulrich von Takeda da sein. Herr Brückmann fehlt. (Frau Dr. Ulrich [Takeda]: Ja, genau! Er ist leider verhindert!)

– Okay. – Dann bitte ich diejenigen, die nicht aufgerufen worden sind, aber da sind, sich zu melden. – Das ist erkennbar niemand. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung vom 3. Mai vorzutragen und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Sturm, Sie haben das Wort.

Frau Sturm (Zogenix): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Petra Sturm, ich bin die Geschäftsführerin von Zogenix in Deutschland. An meiner Seite sitzen unser medizinischer Direktor, Herr Dr. Jens Grünert, und Herr Professor Hipp, der Ihre Fragen speziell zum AMNOG-Verfahren und der Methodik beantworten wird.

Als ich vor gut zweieinhalb Jahren meine Vorstellungsgespräche mit Zogenix begonnen habe, haben mich vor allem zwei Fragen umgetrieben: Ist es zu verantworten, einen Wirkstoff mit einer Historie wie Fenfluramin gerade für eine so sensible Zielgruppe wie kleine Kinder mit einem so entsetzlichen Krankheitsbild wie dem Dravet-Syndrom weiterzuentwickeln? Und: Macht es überhaupt Sinn, für eine so seltene Erkrankung, bei der bereits zwei Präparate zugelassen und im Markt sind, eine weitere Substanz an den Markt zu bringen? Ist der Unmet Medical Need überhaupt so groß, dass es klug ist? Ich konnte letztendlich beide Fragen mit einem eindeutigen Ja beantworten. Seitdem bin ich glücklich und sehr zufrieden, dass ich eine so interessante Substanz wie Fenfluramin an den deutschen Markt begleiten darf.

Doch nun erst einmal ein kleiner Ausflug zur Historie dieser Substanz. Fenfluramin war bis Ende der 90er-Jahre als Appetitzügler zur Behandlung von Fettleibigkeit bei Erwachsenen im europäischen Markt zugelassen. Bei Tagesdosen, die doppelt bis vierfach so hoch waren wie die Maximaldosis, die jetzt für das Dravet-Syndrom zugelassen ist, kam es bei einigen

Patienten zu Herzklappenschäden oder auch einem Lungenhochdruck mit teilweise fatalem Ausgang. Konsequenterweise wurde die Substanz dann 1997 in Europa vom Markt genommen. Zeitgleich gab es zwei belgische Epileptologen, Professor Berten Ceulemans und Professor Lieven Lagae, die den Hinweisen auf eine mögliche antikonvulsive Wirkung von Fenfluramin nachgehen wollten. Die beiden haben durch einen wirklich sehr seltenen königlichen Erlass in Belgien die Möglichkeit bekommen, eine kleine klinische Add-on-Studie mit zwölf Patienten aufzusetzen und durchzuführen. Sechs von zehn dieser Kinder, die Fenfluramin damals über einen langen Zeitraum eingenommen haben, waren im Schnitt mehr als sechseinhalb Jahre anfallsfrei, ein Patient sogar 32 Jahre lang. Das war ein wirklich vielversprechendes Ergebnis. Die Sicherheit: in den bis zu 32 Jahren der Nachverfolgung gab es keinen einzigen Fall einer Herzklappen- oder Lungenerkrankung. Die positiven Ergebnisse dieser explorativen Pilotstudie gaben im Anschluss daran Anlass für ein umfangreiches Studienprogramm, das in enger Abstimmung mit der FDA und der EMA entwickelt und durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der pivotalen Studien liegen Ihnen vor. Diese Studien bestätigen und belegen eine bisher so noch nie gezeigte Wirksamkeit auf die Reduktion konvulsiver Anfälle, dem vom G-BA anerkannten Leitsymptom des Dravet-Syndroms. Sie bestätigen und belegen auch, dass die kardiovaskuläre Sicherheit durch eine engmaschige echokardiographische Überwachung beherrschbar ist.

Zusammenfassend heißt das: Den statistisch signifikanten klinisch relevanten starken positiven Effekten von Fenfluramin stehen keine vergleichbaren negativen Effekte entgegen. Insofern war es nur folgerichtig, dass zuerst die FDA und dann auch die Europäische Kommission für Fenfluramin eine Vollzulassung erteilt haben. Fenfluramin ist nach Stiripentol und Cannabidiol der dritte Wirkstoff, der explizit für die Behandlung des Dravet-Syndroms zugelassen wurde. Er ist der einzige dieser Wirkstoffe, der nicht mit Clobazam oder einem anderen fixen Kombinationspartner zusammen verabreicht werden muss. Die Europäische Kommission – das wissen Sie alle besser als ich – hat den Status des Orphan Drugs aufrechterhalten, was nicht selbstverständlich ist. Auch mit Hinblick auf die beiden vorher zugelassenen Wirkstoffe sieht die EMA einen Significant Benefit von Fenfluramin.

Alle Endpunkte, die die Reduktion konvulsiver Anfälle beschreiben, weisen ausnahmslos einen erheblichen positiven Effekt von Fenfluramin aus. Die Sicherheit ist durch eine Reihe von Vorkehrungen gewährleistet, die sich bereits in einem zweijährigen Härtefallprogramm bewährt haben. Das ist zum einen eine umfangreiche verpflichtende Schulung der Verschreiber, die Gegenstand eines für Antiepileptika einzigartigen Programms für kontrollierten Zugang ist, und zum anderen ein engmaschiges Monitoring durch turnusgemäße Echokardiographien. Tatsächlich ist Fenfluramin damit das derzeit am besten kontrollierte Antiepileptikum.

Fenfluramin ist seit dem 1. Februar in Deutschland unter dem Handelsnamen Fintepla im Markt. Wir freuen uns sehr, dass sich die Ergebnisse unserer klinischen Studie in puncto Wirksamkeit und Verträglichkeit seit der Markteinführung im praktischen Alltag eindeutig widerspiegeln. Nach unserer Überzeugung begründet die überragende Wirksamkeit, verbunden mit einer nachweisbar kontrollierbaren Sicherheit, den Anspruch auf einen erheblichen Zusatznutzen von Fenfluramin in der Behandlung von Patienten mit dem Dravet-Syndrom.

Damit komme ich zum Ende meiner Einführung. Ich danke Ihnen fürs Zuhören. Wir sind jetzt sehr gespannt auf Ihre Fragen und freuen uns auf eine rege Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Sturm, für diese Einführung. – Erste Frage an die Fachexperten von der DGfE: Wie ist normalerweise die Krankheitsausprägung des Dravet-Syndroms, wie muss man sich das vorstellen? Was lässt sich in Bezug auf die Häufigkeit der Krampfanfälle sagen? Dies ist deshalb wichtig: Wir haben gerade gehört, Frau Sturm hat gesagt, man hat beobachtet, dass es zu mehrjährigen Anfallsfreiheiten gekommen ist. Ist die Studiendauer 14, 15 Wochen im Anwendungsgebiet ausreichend, um daraus längerfristige Effekte zuverlässig beurteilen zu können? Das würde mich interessieren. Ich weiß nicht, wer dazu möchte. Sie können mir ein B schicken, Sie können auch winken. – Herr Professor Strzelczyk oder Herr Hamer oder Frau Spiczak. – Herr Strzelczyk, bitte.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE): Ich beginne mit der Anfallslast aus unseren Studien, die wir in Deutschland in dem Syndrom durchgeführt haben, und gebe dann an Frau Spiczak weiter, die Kinder auch behandelt. Es ist so, dass beim Dravet-Syndrom über 90 Prozent der Betroffenen permanent Anfälle erleiden. Das heißt, bei dieser Erkrankung kommt es prinzipiell nie zu einer Anfallsfreiheit. Die Kinder haben verschiedene Anfallsformen, insbesondere generalisierte tonisch-klonische Anfälle, auch Sturzanfälle und Status Epilepticus. Wir haben in Deutschland schon zwei Studien mit etwa 100 Teilnehmern durchgeführt und sehen: Über 90 Prozent von permanenten Anfällen sind mit einer Häufigkeit betroffen, die teilweise über 20, 25 Anfallstage pro Monat geht. Das heißt, wenn dort eine Verminderung da ist, ist das in der Regel sehr signifikant, auch in dieser kurzen Zeit. – Ich würde zur weiteren Beantwortung an Frau von Spiczak abgeben.

Frau Dr. von Spiczak (DGfE): Ja, was man noch hinzufügen kann, ist, dass es in der Regel häufig schwerwiegende Anfälle sind, die oft eine Durchbrechung mit Notfallmedikation brauchen, die häufig zu Stürzen führen und damit verletzungsträchtig sind. Insofern haben wir in dieser Patientengruppe eine extrem hohe Anfallslast, und das dauerhaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Darf ich auch was dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gleich; ich habe Sie gesehen. – Herr Professor Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Danke. – Dazu will ich noch ergänzen, dass es eines der Epilepsiesyndrome ist, die so schwierige, so viele Anfälle haben, die bislang mit dem derzeit zur Verfügung stehenden Mitteln nur sehr schwer in den Griff zu bekommen sind und dass längerfristige Anfallsfreiheit nur ganz selten, wenn überhaupt ein therapeutisches Ziel derzeit ist, weil es nicht im Bereich der bisherigen Therapeutika liegt, wir also über Linderung sprechen müssen usw., und der Bedarf an neuen Therapeutika, gerade auch bei dieser Erkrankung – die Amerikaner sagen „catastrophic epilepsies“ dazu – hoch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hamer. – Ich habe jetzt Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Ich habe eine Frage zur Anfallshäufigkeit. Es ist so, dass sich der Effekt von Fenfluramin hauptsächlich auf die konvulsiven Anfälle bezieht und nicht

auf die nicht-convulsiven. Da hätte ich gerne gewusst: Welchen Stellenwert haben diese nicht-convulsiven Anfälle, die teilweise noch viel häufiger auftreten, wenn ich das aus den Daten richtig herausgelesen habe, für diese Kinder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Das ist eine wichtige Unterscheidung, vor allem in dem Bereich, da kann ich gleich anknüpfen. – Wenn wir sagen, Anfallsfreiheit ist leider noch immer kein realistisches Therapieziel, geht es zunächst um Linderung. Bei Linderung geht es auch darum, anfallsassoziierte Verletzungen zu minimieren, das Risiko zu verkleinern. Das geht natürlich mit convulsiven Anfällen, mit motorischer Entäußerung bis hin zum Sturz einher. Das heißt, wenn man die convulsiven Anfälle und in Folge davon die Sturzanfälle reduzieren kann, dann lindert man häufig die Belastung durch ein epileptisches Risiko. Und zum Zweiten – dazu kann vielleicht auch Adam Strzelczyk etwas sagen – geht es um ein sogenanntes SUDEP-Risiko. SUDEP ist Sudden Unexpected Death in Epilepsy, also ein Versterben der Kinder, der Jugendlichen, der Erwachsenen in den Minuten nach dem Anfall. Das sind in aller Regel gerade nächtliche convulsive Anfälle. – Adam, machst du es noch mal?

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE): Ja. – Ich glaube, das ist ganz wichtig, was Herr Professor Hamer sagte, katastrophale Epilepsie. Wir sehen beim Dravet-Syndrom das höchste Risiko, an einem plötzlichen Epilepsietod zu versterben. Dies ist 1 pro 100 Patientenjahre. Das heißt, 1 von 100 Kindern stirbt jedes Jahr an dem Dravet-Syndrom infolge eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls. Die einzige Möglichkeit aktuell, da einzugreifen, ist, die Kinder ... (akustisch unverständlich) von Anfällen zu befreien, die nachts auftreten und bei denen es in der Regel im Anschluss zu einem Atemstillstand kommt. Ich glaube, wenn man es schafft, generalisierte convulsive Anfälle zu vermindern, senkt man auch das SUDEP-Risiko.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Frage damit beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Noch nicht ganz. Ist die Schlussfolgerung, dass die nicht-convulsiven Anfälle nicht so bedeutsam sind. Ich wollte eigentlich genau wissen, welche Bedeutung die nicht-convulsiven Anfälle für die Kinder haben. Dass sie dabei nicht stürzen, ist klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Wer möchte dazu noch mal von Ihnen? Sonst würde ich Herrn Professor Hipp das Wort geben; er hat sich ohnehin zu dem vorherigen Komplex gemeldet. Dann würde ich mit Herrn Hipp beginnen, und dann können wir noch mal Herrn Strzelczyk, Herrn Hamer, Frau Spiczak abfragen. Danach wäre Herr Carl dran, auch von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Professor Hipp vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix): Ich wollte ein paar Bemerkungen zur Studiendauer machen. Es ist in der Tat so, dass die EMA sich mit den Guidelines zu epileptologischen Studien durchaus Zeit lässt. Sie werden wahrscheinlich gerade auch im Zuge der Cannabidiol-Bewertung gesehen haben, dass es eine immer noch gültige Guideline von 2010 gibt. Seit 2018 ist eine Überarbeitung im Review. Das ist immer noch nicht abgeschlossen. Interessant ist aber zu sehen, was sich ändert und was sich nicht ändert.

Was sich nicht ändert, ist der Vorschlag, die Vorgabe, mit welcher Minimaldauer man mit Add-on-Studien etwas zeigen kann. Diese 14 Wochen reflektieren – und dazu werden möglicherweise die Experten, die richtigen Epileptologen unter uns, etwas sagen – auch einen Zeitraum, in dem man normalerweise keine Therapieänderung vornimmt. Eines der wichtigen Kriterien für die Aussagesicherheit einer Studie ist ja auch, inwieweit sich die Vergleichstherapie ändert. Sobald Sie daran etwas optimieren, was durchaus über einen längeren Zeitraum bei vielen dieser therapierefraktären Verläufe notwendig ist, ändern Sie im Prinzip auch das Setting. Eigentlich haben Sie dadurch möglicherweise neue Confounder. Das dann bei der Auswertung entsprechend zu berücksichtigen, bedeutet in der Regel Unsicherheitsfaktoren hinzuzubekommen. Das heißt, diese 14 Wochen, die da vorgeschlagen sind, sind durchaus eine aus dem Versorgungsalltag ableitbare Größe. Man hat einfach aus der Historie erfahren, dass Effekte, die sich bis dahin zeigen auf durchaus kurzfristig adressierbare Endpunkte, wie zum Beispiel die Anfallsfrequenz, dass die ausschlaggebend genug sind, um davon einen Nutzen abzuleiten.

Richtig ist, dass es bei einigen Wirkstoffen über Toleranz, über sich entwickelnde Unverträglichkeiten auf längere Sicht entsprechend Abstriche zu machen sind. Aber das ist bei Fenfluramin bei all dem, was wir bisher beobachtet haben, nicht der Fall. Was die Sicherheit angeht, sind in der Tat Verlängerungsstudien vorgeschrieben und vorgegeben. Die sind ja auch hier in unserem Setting idealtypisch abgegriffen. Diese 14 Wochen für das, was wir in dieser Zeit beobachten wollten, nämlich die Anfallsreduktion, sind jetzt nicht nur nach Zogenix' Ansicht ausreichend gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hipp. – Jetzt noch einmal zu der immer noch offenen Frage konvulsiv versus nicht konvulsiv von Frau Wenzel-Seifert. Herr Hamer, Herr Strzelczyk oder Frau Spiczak, kann man dazu noch etwas sagen? Frau Wenzel-Seifert hat noch mal nachgefragt. – Ich sehe jetzt Herrn Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Ich kann vielleicht für die Erwachsenen versuchen, dann kann Frau von Spiczak vielleicht für die Kinder noch ergänzen. Also von Erwachseneneseite: Anfallsfreiheit ist grundsätzlich das Ziel. Beim Dravet, wie gerade gesagt, ist es leider noch nicht – das ist meine Hoffnung – im realistischen Bereich. Anfallsfreiheit heißt Anfallsfreiheit von konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfällen. Es gibt, auch wenn man die Lebensqualität der Menschen anschaut, durchaus Abstufungen, wie welcher Anfallstyp die Lebensqualität der Betroffenen mindert. Da macht es durchaus Sinn, über konvulsive und non-konvulsive Anfälle zu sprechen. Aber non-konvulsive Anfälle möchte ich überhaupt nicht verharmlosen; im Gegenteil. Non-konvulsive Anfälle bergen auch zu einem Verletzungsrisiko, wenn man gerade zum Beispiel am Herd steht oder allein eine heiße Tasse in der Hand hat oder gerade auf der Arbeit, wo gerade Menschen mit Dravet in geschützten Arbeitsplätzen durchaus auch ein Verletzungsrisiko haben.

Es ist in der Epileptologie eine heiß diskutierte Frage: Wie geht das Gehirn mit non-konvulsiven Anfällen um? Wenn die Jahrzehnte immer wieder auf das Gehirn einprasseln, um das mal bildlich zu beschreiben, schädigt das das Gehirn in einem relevanten Ausmaß? Es gibt durchaus Daten, die in diese Richtung deuten, dass der einzelne non-konvulsive Anfall wahrscheinlich in der Reservekapazität des Gehirns aufgefangen wird, aber wenn das über Jahre, Jahrzehnte geht, es durchaus Überlegungen gibt, dass bestimmte non-konvulsive Anfälle auch das Gehirn schädigen können.

Das heißt zusammengefasst: Erstens. Auch die Lebensqualität kann durch konvulsive mehr als durch non-konvulsive, aber auch durch non-konvulsive Anfälle beeinträchtigt werden. – Zweitens. Sie bergen sehr wohl ein Gefahrenpotential. Drittens. Für das Leben des Patienten, also für seine Funktionsweise oder für seinen Aktionsradius im Privaten wie im Beruflichen, ist es durchaus auch ein relevantes Thema, keine Frage. Und die Langzeitverträglichkeit habe ich gerade erwähnt. – Ist das bei Kindern so ähnlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Spiczak.

Frau Dr. von Spiczak (DGfE): Ich würde es grundsätzlich für Kinder bestätigen. Auch da gibt es Gruppen von Patienten mit Dravet-Syndrom, die sehr stark unter non-konvulsiven Anfällen leiden, neben den konvulsiven Anfällen, und da ist es sicherlich ebenfalls beeinträchtigend. Ich glaube, ein ganz praktischer Aspekt ist, dass es sehr schwer quantifizierbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt sehe ich ganz erregtes Gewinke beim pharmazeutischen Unternehmer. Herr Professor Hipp, oder wer möchte? – Herr Dr. Grünert, bitte.

Herr Dr. Grünert (Zogenix): Das ist nur mein Account. Es melden sich ganz viele von uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist logisch. Ich will jetzt nur noch mal zusammenfassen. Danach geht es weiter mit Herrn Carl, Frau Kallenbach, Frau Schütt und Frau Teupen. – Also, jetzt der pharmazeutische Unternehmer, bitte.

Herr Dr. Grünert (Zogenix): Danke schön. – Ich wollte eigentlich noch einmal das betonen, was Frau von Spiczak gerade gesagt hat. Die Schwierigkeit ist tatsächlich die Quantifizierbarkeit dieser non-konvulsiven Anfälle, weshalb in den entsprechenden Arzneimittelstudien, die wir für die Zulassung benötigen, der Fokus natürlich immer wesentlich stärker auf den konvulsiven Anfällen liegt, damit auch sichergestellt ist, dass eine adäquate Zählbarkeit in der Studiendurchführung erfolgt. Das soll natürlich nicht infrage stellen, dass nicht-konvulsive Anfälle nicht genauso wichtig sind wie konvulsive, aber für die Durchführung der Studien stehen immer die konvulsiven Anfälle im Vordergrund, weshalb die auch als der primäre Endpunkt letztendlich definiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Grünert. – Herr Dr. Carl, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Frau Kallenbach, Frau Schütt und Frau Teupen. – Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Danke, Herr Hecken. – Diese Kinder entwickeln häufig eine geistige Behinderung, erreichen aber zumeist doch das Erwachsenenalter. Frage an die Experten: Gibt es Erfahrungen mit Fenfluramin im Erwachsenenalter, was Wirkung und Nebenwirkungsrate anbetrifft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Carl. – Wer möchte dazu? – Ja, bitte schön, Herr Professor Strzelczyk.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE): Beim Dravet-Syndrom haben wir die Besonderheit, dass wir aktuell nur wenige Patienten in Deutschland haben, die das Erwachsenenalter erreichen, da die wahrscheinlich im Kindesalter nicht diagnostiziert wurden. Das heißt, es gibt nur begrenzte Erfahrungen, aber die haben wir. Sowohl in den Studien wurden Patienten über 18 eingeschlossen, wie auch jetzt im Rahmen des Härtefallprogramms und nach der Zulassung. Die Verträglichkeit und die Wirksamkeit scheinen in der Erwachsenenpopulation, also über 18 Jahre, ähnlich zu sein wie bei den Kindern und Jugendlichen. Wir haben das gleiche kardiologische Überwachungsprogramm bei den Erwachsenen wie bei den Kindern. Aber die Verträglichkeit und Wirksamkeit scheinen ähnlich zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Carl, okay? – Ja, danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Kallenbach, FB Med, dann Frau Schütt, GKV-SV, und Frau Teupen, PatV. – Frau Kallenbach, Sie haben das Wort.

Frau Misevic-Kallenbach: Vielen Dank. – Ich würde gern noch eine Frage zu den nicht-convulsiven Anfällen anschließen, und zwar zur Auswertung. Ich möchte gern Zogenix fragen, warum Sie die Auswertungen lediglich in der Teilpopulation durchgeführt haben, die solche Anfälle bereits in der Baselinephase hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Professor Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix): Wenn Sie Effekte auf einen Endpunkt zeigen wollen, dann brauchen Sie beide Möglichkeiten der Entwicklung. Wenn Sie eine Nulllinie am Anfang haben, dann können Sie sich nicht darunter entwickeln. Das heißt, es ist theoretisch auch nicht auszuschließen, dass Fenfluramin die Anzahl oder die Frequenz der nicht-convulsiven Anfälle erhöht. Das heißt, es ist auch deshalb sinnvoll, dass man nur mit solchen Patienten diese Art von Auswertung macht, die von vornherein auch solche Anfälle in einer vernünftig hohen – Entschuldigung; vernünftig heißt auswertbaren – hohen Anfallsfrequenzrate am Anfang mitbringen. Darum hat man analog zu den convulsiven Anfällen, wo ja auch, um überhaupt eingeschlossen zu werden, eine Mindestrate vorgeschrieben war, das von vornherein halt ausgegrenzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hipp. – Frau Kallenbach, zufrieden oder nicht zufrieden? – Okay. Alles klar. – Dann Frau Schütt, GKV-SV.

Frau Dr. Schütt: Danke. – Ich habe noch eine Frage zum Krankheitsverlauf. Wir haben im Moment nur die Daten der Kinder in der Studie vorliegen. Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Wie sehen Sie den Krankheitsverlauf in der Erwachsenenpopulation? Im EPAR gibt es ein dissenting Votum, das anführt, die Daten der Kinder seien nicht auf Erwachsene übertragbar, da die Krankheit sich im Erwachsenenalter doch noch zuspitzen und verändern würde und ein Vergleich nicht möglich sei. Wie sehen Sie die Veränderung der Erkrankung im Laufe des Lebens, zum Beispiel in Bezug auf Anfallshäufigkeit oder Schwere der Anfälle, und wie ist die Lebenserwartung der Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Strzelczyk.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE): Also, ich möchte gleich an Herrn Hamer übergeben. Zum Thema Lebenserwartung. Die Lebenserwartung – dazu gibt es gute australische Daten – ist bei den Kindern aufgrund des SUDEP-, aber auch Status-Epilepticus-Risikos dezimiert, und das bleibt zum Teil bis in das Erwachsenenalter vorhanden. Das Status-Epilepticus-Risiko nimmt ab. Aber das SUDEP-Risiko bleibt erhalten bis in das Erwachsenenalter, das die Kinder erreichen.

Wir haben Erfahrungen mit Erwachsenen, die wir im Rahmen des Härtefallprogramms und nach der Zulassung behandelt haben. Da sind die Wirksamkeit und Nebenwirkungen ähnlich wie bei den Kindern und Jugendlichen aus den Studien. Bei der Anfallshäufigkeit ist so, dass wir eine gewisse Abnahme der Häufigkeit im Erwachsenenalter sehen, aber es kommen weitere Erkrankungsmanifestationen wie stärkere kognitive Einschränkungen aber auch eine Gangstörung hinzu. Da ist immer noch unklar, ob das nicht auch eine Funktion der persistierenden Anfälle über die Jahrzehnte ist. Deshalb ist auch eine gute Anfallskontrolle wichtig, um das Endergebnis vielleicht positiv zu beeinflussen. – Ich übergebe aber noch einmal an Herrn Hamer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Ich habe dem nichts hinzuzufügen; das sehe ich genauso.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Spiczak, zu den Kindern noch irgendetwas? Es ging ja jetzt primär um die Erwachsenen. – Okay. – Dann frage ich Frau Schütt: Weitere Fragen, oder ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Schütt: Ja. – Ich hätte noch eine Frage an den pU. Wie sieht die Studienplanung in Bezug auf Erwachsene aus? Gibt es Studien oder sind welche geplant, in denen auch Erwachsene eingeschlossen sind? Es wird die Studie Nummer 2 angeführt. Welche Patienten befinden sich in dieser Studie, welche Daten können da erwartet werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Grünert, bitte.

Herr Dr. Grünert (Zogenix): Zuerst zu dem Thema Studie 2. Zu Studie 2 muss man noch mal richtigstellen: Mit der Nomenklaturstudie 2 ist das gemeint, was in der G-BA-Bewertung mit 1504 definiert ist; das ist eigentlich die Studie 2. Was Sie meinen, ist vermutlich die Studie 3, das heißt, die zweite Hälfte der Patienten aus den 1501- und 1502-Studien. Diese Studie beinhaltet grundsätzlich erst einmal die gleiche Population wie in der Studie 1, wobei für Japan auch Patienten eingeschlossen werden konnten, die etwas älter sind. Für Deutschland macht das allerdings keinen Unterschied. Es gibt eine Studie, die Langzeitverlängerungsstudie 1503. Diese beinhaltet auch erwachsene Patienten. Das sind sowohl Patienten, die im Laufe des Studienverlaufs der pivotalen Studien erwachsen geworden sind, als auch neue, de-Novo-Patienten, die später exklusiv in diese Open-Label-Extensionsstudie eingeschlossen wurden.

Was weitere Studienplanungen angeht: Für erwachsene Patienten gibt es bislang keine klare Definition, wie Zogenix hier weiter verfahren wird. Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, dass noch einmal weitere Daten für erwachsene Patienten erhoben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen Herr Professor Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix): Wie schon von den Experten gesagt wurde, gibt es im Laufe des weiteren Lebens von Dravet-Syndrompatienten eine Anhäufung von Komorbiditäten. Da wird es nicht ganz leicht sein, Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren, die ein noch möglichst homogenes Patientengut in solch eine Studie einschließt. Durch die Vielgestaltigkeit dieser Komorbiditäten hat man überlagernde Effekte, die möglicherweise riesige Studien verursachen würden, wenn man alle diese potenziellen Subgruppen adäquat berücksichtigen wollte, sodass man wahrscheinlich schnell an praktische Grenzen stoßen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hipp. – Jetzt frage ich noch einmal Frau Schütt: Frage beantwortet?

Frau Dr. Schütt: Ja, danke, Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, PatV, und dann Frau Kallenbach, FB Med. – Frau Teupen, PatV, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Vielleicht noch mal an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben in der Studie 1 den PedsQL erhoben, mit signifikant positiven Ergebnissen. Jetzt gibt es ja als anderen spezifischen Fragebogen für die Epilepsie noch den QOLCE, den Sie auch in Studie 1 und 2, also 1504, wie sie ja heißt, angewandt haben. Können Sie etwas dazu sagen, wieso die Rücklaufquoten nicht ausreichend waren? Es wäre doch noch schön gewesen, hier auch noch Daten zu haben. Vielleicht können Sie es kurz noch mal erläutern, warum da die Rücklaufquoten leider nicht ausreichend waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hipp ist gewählt worden durch Handauflegung von Herrn Grünert mit Billigung von Frau Sturm.

Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix): Das ist Maximum Blessing. – Es ist in der Tat so, wie Sie richtig erkannt haben, dass mehrere Fragebögen eingesetzt wurden. Das heißt, das Thema Lebensqualität war für Zogenix und natürlich auch in dem Zwischenspiel und in dem Zusammenwirken EMA und FDA ein wichtiger Punkt. Schaut man sich die Fragebögen an, sind sie teilweise sehr, sehr umfangreich; teilweise betreffen sie Situationen, die nicht für alle Patienten gleichermaßen zutrafen. Insbesondere wenn es um die Schulsituation ging, war von vornherein relativ klar, dass einige Patienten, die entweder zu jung waren oder aber die aufgrund ihrer Behinderung nie in eine Schulsituation kamen, solche Fragen schlechterdings auch nicht zu beantworten hatten.

Aber worauf ich eigentlich hinaus will, ist, wenn man so will, die Beantwortungslast. Man muss sich das Leben dieser Familien vorstellen, was ja ohnehin um diese Erkrankung herum organisiert ist. Wenn dann eine Studie auf sie zukommt, ist das ja keine Entlastung, sondern eine zusätzliche Belastung. Wenn Sie einige zig Fragen mit einiger Regelmäßigkeit zu beantworten haben und in der Tat vielleicht auch kein Monitor immer direkt danebensteht und sagt: „Ja, beantworte das bitte auch“, dann kommt es zu suboptimalen Rücklaufquoten. Aber wenn Sie sich die Rücklaufquoten ansehen, dann ist dann eben doch sehr häufig dieses Quorum von 70 Prozent erreicht. Gleichwohl muss man anerkennen – und deshalb haben wir auch in dem Dossier selber deutlich gemacht –, dass wir die Antworten bzw. die Auswertungen, die sich mit suboptimalen Rücklaufquoten befassen mussten, auch nicht als werttragend dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hipp. – Frau Teupen, reicht Ihnen das?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau Kallenbach und Herrn Dr. Carl.

Frau Misevic-Kallenbach: Danke. – Das schließt sich auch wieder ganz gut an. Meine Frage bezieht sich einerseits auf den PedsQL. Wir konnten in der Nutzenbewertung die Metaanalyse nicht berücksichtigen, weil wir diskrepante Angaben zu einem Hedges' g identifiziert hatten. Haben Sie überprüft, welcher Wert korrekt ist und die Metaanalyse gegebenenfalls wiederholt? – Ich habe dann noch weitere Fragen zu Metaanalysen. Die würde ich allerdings im Nachgang stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wer macht das? – Dann wieder Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix): Wir haben uns die Analysen noch einmal angesehen. Allerdings muss man sagen, dass die Analysen, die Sie gerade ansprechen, nicht wie im SAP präspezifiziert durchgeführt wurden, weshalb wir vom Setting her überzeugt sind, dass sie besser widerspiegeln, was tatsächlich dieses Medikament, was das Fenfluramin auf diese Endpunkte macht. Aber wir müssen anerkennen, dass es nicht dem SAP entspricht und insofern auch in der Logik der Verfahrensordnung des G-BA nicht die Durchschlagskraft hat. Insofern sind beide Auswertungen richtig, die Ihnen vorliegen; sie sind ein Stück weit diskrepant, weil andere Methoden verwendet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kallenbach?

Frau Misevic-Kallenbach: Ja, ich glaube, ich habe meine Frage nicht gut genug gestellt. Meine Frage bezog sich konkret auf einen Hedges' g, das sich zwischen den statistischen Outputs für das Modul IV und der Metaanalyse, die Sie im Modul IV dargestellt haben, unterschied. Deswegen konnten wir die Metaanalyse nicht berücksichtigen. Darauf bezog sich meine Frage.

Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix): Würden Sie das bitte konkretisieren? Dann würden wir das nachreichen; denn das scheint etwas zu sein, was ich Ihnen jetzt nicht in der Klarheit so konkret beantworten kann, dass Sie dann sagen: Ja, damit bin ich zufrieden. Aber das ist sicherlich etwas, was wir im Nachgang zu dieser Anhörung Ihnen zukommen lassen können. Können Sie sagen, welche Auswertungen Sie genau meinen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kallenbach.

Frau Misevic-Kallenbach: Das betrifft die Auswertung zum Gesamtwert des PedsQL.

Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix): Gesamtwert; ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie hatten weitere Fragen, Frau Kallenbach?

Frau Misevic-Kallenbach: Ja, danke. – Die andere Frage bezieht sich auf die jetzt für die Stellungnahme nachgereichten Metaanalysen. Da haben Sie uns adjustierte relative Risiken nachgeliefert, die für uns sehr hilfreich sind. Daher würde ich gerne abschließend klären, wie diese adjustierten Effektschätzer berechnet wurden. Sie beschreiben hier ein logistisches

Regressionsmodell, aus dem ich Odds Ratios erwarten würde. Daher die Frage: Wie wurden hier die relativen Risiken ermittelt?

Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix): Diese Metaanalysen, die Ihnen vorliegen, sind tatsächlich auf Grundlage der im SAP vorgegebenen Analysen der Einzelstudien berechnet worden. Die haben wir dann entsprechend zusammengefasst. Wie Sie wissen, waren die Metaanalysen nicht präspezifiziert; insofern haben wir ein Verfahren gewählt, was die entsprechende Adjustierung ermöglicht und auf diese Art und Weise die Adjustierung der Einzelstudien einbezieht und gleichermaßen ein Modell wählt, das bei dieser Art von Erkrankung bei diesen Endpunkten generell angewendet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kallenbach, sind Sie damit zufrieden? Ich vermute nicht.

Frau Misevic-Kallenbach: Wir können es gern dabei belassen, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen von Ihnen, Frau Kallenbach?

Frau Misevic-Kallenbach: Ich habe jetzt keine mehr, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Herrn Carl und Frau Wenzel-Seifert. – Bitte schön, Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Vergleichbarkeit bei den antiepileptischen Kotherapien zwischen der Verum- und der Placebogruppe in der Studie 1; 1501 ist das wahrscheinlich. Da hat man einen gewissen Unterschied in der Cannabidiol-Verwendung in der einen und in der anderen Gruppe und auch Unterschiede bei den Substanzen Oxcarbazepin und Stiripentol, die auch maßgeblich zur Therapiemodifikation beitragen können. Sind diese Unterschiede für das statistische Ergebnis relevant, oder kann man das vernachlässigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Carl. – Herr Grünert.

Herr Dr. Grünert (Zogenix): Zunächst geht es in der Studie 1, bei den Substanzen, auf die Sie sich beziehen, Stiripentol und Cannabidiol, gegebenenfalls um eine Vortherapie, das heißt keine begleitende Therapie während der Studiendurchführung, weil beide Substanzen während der Durchführung der Studie eigentlich ausgeschlossen waren. Dadurch, dass wir in der Baseline-Phase sichergestellt haben, dass die Begleittherapie über einen entsprechend ausreichend langen Zeitraum konstant gehalten wird und auch während der Studie die Begleittherapie konstant gehalten wird, lässt sich eigentlich ausschließen, dass irgendwelche Vortherapien einen Einfluss auf das Studienergebnis haben und hier zu irgendwelchen Imbalancen führen dürften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Carl. – Okay?

Herr Dr. Carl: Jawohl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich hätte noch eine Frage zu der eingangs geschilderten Historie dieses Wirkstoffes. Ich habe mir diese Sache mit den Dosierungen noch einmal angeschaut. Damals lag die Dosierung von Fenfluramin als Appetitzügler zwischen 60 und 120 mg pro Tag. Das habe ich dann einmal ausgerechnet: Das bezieht sich hier also auf Erwachsene, und normalgewichtig sind die auch nicht, wenn sie das als Appetitzügler nehmen. Dann ist das irgendwie auch irgendetwas, wenn man es auf das Körpergewicht bezieht, um 0,7 mg oder vielleicht auch höher/niedriger, aber in diesem Bereich. Bei den Kindern ist das jetzt aber die Maximaldosis, die 0,7 mg bezogen auf das Körpergewicht. Dann gibt es hier aber eine Deckelung: Mehr als 26 mg dürfen als Tageshöchstdosis nicht eingenommen werden. Also, wenn die Kinder dann über 40 kg wiegen, ist diese Maximaldosis nicht mehr erreichbar. Jetzt ist die Frage: Welche Rolle spielt eigentlich die Maximaldosis?

Das andere: Mir scheint dann doch bei den Kindern dieses Problem, das damals aufgetreten ist, schon eine Rolle zu spielen. Wenn man diese Maximaldosis hier anwendet, dann ist man in demselben Dosisbereich, wie man das damals mit den Appetitzüglern gewesen ist. Damals – so weit habe ich es gelesen – ist zumindest die Rate der echokardiographischen Veränderungen an den Herzklappen bei jedem Dritten aufgetreten. Hier in diesem EPAR wird auch berichtet, dass es bei 20 Prozent auftritt, zwar nicht symptomatisch, aber echokardiographische Befunde. Also ist es doch ein Problem. Und daher auch die Frage: Wie wird in der Klinik mit diesem Problem umgegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte von den Klinikern dazu was sagen? – Ja, bitte schön, Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Sie sprechen etwas an, das wichtig ist, nämlich die Langzeitverträglichkeit. Das betrifft allerdings nicht nur das Fenfluramin, das betrifft alle neu zugelassenen Substanzen. Seltene Nebenwirkungen wird man unter Umständen erst nach Jahren, manchmal sogar nach Jahrzehnten – ich nenne Phenobarbital als Beispiel – in der klinischen Praxis in einem unkontrollierten Setting sozusagen entdecken können. Nun ist das bei Fenfluramin mit dem Herzultraschall sicher ein ganz wichtiges Thema; denn da hat man zum Beispiel eine seltene Nebenwirkung bereits im Fokus; deshalb bin ich auch absolut dafür und stehe wirklich dahinter, dass es ein strukturiertes Nachsorgeprogramm gibt, in dem wir die Kinder und die Erwachsenen engmaschig echokardiographisch nachverfolgen, ohne erst darauf zu warten, dass eine klinische Symptomatik auftritt, dass sich der Behandler hier justieren muss, um genau dieses Thema anzugehen und klinisch, soweit es möglich ist, Veränderungen so frühzeitig zu entdecken, dass kein größerer Schaden angerichtet werden kann, wenn es denn ein klinisch relevantes Thema ist, was ich persönlich als Kliniker nicht abschätzen kann. Aber noch einmal: Das ist leider ein Thema, das leider mit jeder neuen Substanz vergesellschaftet ist. Herr Hecken kennt es gut, mit Retigabin und diesem Blue-Person-Syndrom zum Beispiel. – Ja, das Thema ist wichtig; Thema erkannt. Ich stehe absolut hinter diesem Nachsorgeprogramm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hamer. – Ergänzungen, Herr Strzelczyk oder Frau Spiczak?

Frau Dr. von Spiczak (DGfE): Ich würde vielleicht ergänzen, dass die Vergleichbarkeit der Dosen im Kindesalter und im Erwachsenenalter nicht wirklich so gegeben ist. Wir haben praktisch für alle Medikamente oder fast alle Medikamente im Kindesalter, relativ betrachtet, höhere Dosen und müssen irgendwann, wenn die Kinder Richtung Jugendalter und Richtung

Gewichtsentwicklung eines Erwachsenen gehen, auf die normalen Erwachsenen Dosen switchen, weil sich der Stoffwechsel verändert. Aber insofern, denke ich, ist das grundsätzlich nicht eins zu eins übertragbar: Dosen im Kindesalter und Dosen im Erwachsenenalter.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE): Noch einmal ergänzend: Die Maximaldosierung von Kindern ist 26 mg führt dazu, dass die Erwachsenen in der Regel bei der Indikation zur Gewichtssenkung mit einer Dosierung von 0,4 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht behandelt werden. Für das Zweite kann es sicherlich der pU besser ausführen. Es wurde damals auch off-label in Kombination mit Phentermin eingesetzt, was noch mal die Spiegel beider Medikamente erhöhte. Es gab damals noch eine Konstellation, die zu mehr Nebenwirkungen führte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strzelczyk. – pU, Ergänzungen?

Herr Dr. Grünert (Zogenix): Ganz herzlichen Dank erst mal für die Frage. Ich glaube, es ist ein sehr wichtiges Thema bei dieser Substanz. Wie die Experten schon gesagt haben, insbesondere Frau von Spiczak, ist bei den Kindern die Dosierung nicht unbedingt immer mit derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar. Wir haben deshalb bewusst zwei unterschiedliche Grenzen für die Dosierung definiert, zum einen die körperlsgewichtsbasierte Begrenzung und zum anderen die Begrenzung in der Gesamttagesdosis, damit wir in beiden Bereichen definitiv nicht in eine Dosis- oder Gesamtmengensituation kommen, wie sie in der früheren Indikation der Fall war. Das ist das Erste.

Das Zweite ist, dass die am längsten vorliegenden Daten aus dieser ursprünglichen Pilotstudie der belgischen Forschungsgruppe stammen. Sie reichen in der Zwischenzeit über einen Zeitraum von 32 Jahren. Das heißt, es gibt dort Patienten, die im Kindesalter auf Fenfluramin eingestellt wurden und seitdem, seit 32 Jahren, diese Substanz erhalten. Auch dort sind bislang keinerlei Signale irgendwo erkannt worden, dass es zu Problemen führt. Da kann man sicherlich sagen, es ist eine kleine Fallzahl; aber ich denke, es gibt trotzdem ein gewisses Signal in dieser Hinsicht.

Der dritte Punkt betrifft die von Ihnen angesprochene Verdickung der Herzklappen, die auch im EPAR genannt wird. Ich glaube, hier ist es wichtig, zu betonen, dass das alles im physiologischen Bereich lag. Es gibt durchaus gewisse physiologische Insuffizienzen in Klappen, die mitunter auch transient sind, das heißt die tauchen auf und verschwinden auch wieder. Hier ist in keinem Fall jemals irgendwo ein pathologischer Befund erkannt worden.

Nichtsdestotrotz steht für uns als pharmazeutischer Unternehmer die Patientensicherheit natürlich an allererster Stelle, insbesondere, wenn wir über eine so vulnerable Patientengruppe wie Kinder reden. Man hat zum einen damals, als dieses Studienprogramm aufgesetzt wurde, das tatsächlich umfangreichste kardiovaskuläre Monitoringprogramm in einer pädiatrischen Arzneimittelstudie aufgesetzt, was es bis dato gibt. Wir haben sehr engmaschig kontrolliert. Wir sind auch danach im Härtefallprogramm in dem gleichen Duktus weiter verfahren, eben mit regelmäßigen Echokontrollen alle sechs Monate. Die EMA ist dem auch gefolgt, sodass es auch in unserer Fachinformation so verankert ist, dass wir diese regelmäßigen Kontrollen machen, um wirklich frühzeitig zu erkennen, wenn irgendwelche Signale auftauchen sollten, und um zum anderen auch in der Lage zu sein, Patienten auszuschließen, die entsprechende Vorschädigungen haben. Auch das Programm zum kontrollierten Zugang, das aufgesetzt wurde, soll zum einen bewusst vermeiden, dass diese

Substanz off-label wieder zur Gewichtsreduktion eingesetzt wird, wo also ähnliche Problematiken auftauchen könnten, und zum anderen dafür sorgen, dass die vorgegebenen Echokontrollen entsprechend eingehalten werden.

Ich denke, dass man in der Gesamtheit wirklich sagen kann, dass wir das Maximale machen, um zu schauen, dass dieses Risiko in dem minimal möglichen Bereich bleibt. Letztendlich ist es so – das können auch Kardiologen und Kinderkardiologen bestätigen –: Selbst wenn man irgendwann eine leichte Insuffizienz bei einer Klappe sehen würde, wäre diese in dem Moment reversibel, wenn man die Therapie wieder beendet. Also insofern, wie gesagt, zusammenfassend: Ich denke, wir sind uns des Risikos des Ganzen bewusst, und wir versuchen einfach das Maximale. Die EMA hat auch betont, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis eindeutig auf der Seite des Nutzens für diese Substanz in dieser Indikation liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grünert. – Frau Hoffmann, bitte.

Frau Hoffmann: Vielen Dank. – Noch eine ganz kurze Frage zu den Anfällen; die wurde bisher nicht gestellt bzw. Sie haben bisher nichts dazu gesagt: Wie erklären Sie sich die enormen Spannbreiten der Maxima in beiden Studien bei der Anzahl nicht-convulsiver Anfälle? Zu Baseline zum Beispiel geht das in die über Tausende. Können Sie dazu etwas sagen? Wie wurde das erfasst bzw. handelt es sich da irgendwie um Ausreißer? Das ist doch etwas auffällig. Das wäre toll. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu? – Bitte schön, Herr Grünert.

Herr Dr. Grünert (Zogenix): Ich glaube, zum einen muss man hier betonen, dass das auch ein Beispiel für die extreme Heterogenität dieses Erkrankungsbildes ist. Wir haben eingangs gesehen: Die Patienten sind sehr individuell unterschiedlich erkrankt, und gerade die Anfallssituation ist sehr unterschiedlich und schwankt auch sehr stark, sodass es durchaus Patienten gibt, die eher weniger Anfälle haben, aber durchaus auch Patienten, die wirklich sehr viele Anfälle haben. Der zweite Aspekt ist – das sagte ich vorher auch einmal –, dass gerade die nicht-convulsiven Anfälle relativ schwer quantifizierbar sind, sodass es durchaus Eltern gibt, die gerade beispielsweise bei Absencen oder auch bei Myoklonien wirklich jeden kleinsten Anfall direkt notieren, während andere das nicht machen. Dadurch kommt diese große Bandbreite letztendlich zustande. Das ist ein Zeichen der Krankheitsaktivität und nicht als ein Ausreißer oder irgendwelche Imbalancen in den Studiengruppen zu werten.

Frau Hoffmann: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hoffmann, Frage beantwortet. – Ich habe im Augenblick keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte Stunde noch mal zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Sturm.

Frau Sturm (Zogenix): Ich bemühe mich. Die letzte Stunde werde ich nicht ganz zusammenfassen können, aber ich bemühe mich, ein paar Schlussworte zu sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das brauchen Sie auch nicht.

Frau Sturm (Zogenix): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal ganz herzlichen Dank für die angeregte und Zusammenfassende Dokumentation

spannende Diskussion. Ich hoffe, auch Sie sind wie wir davon überzeugt, dass mit der Einführung von Fenfluramin den Dravet-Patienten und ihren Familien eine neue und vielversprechende Perspektive eröffnet wird. Die robusten und konsistenten Daten belegen eine bis dato so nicht erreichte Wirksamkeit, die, wie wir hoffen, einen neuen Therapiestandard setzen wird. Gleichzeitig hat sich die Anwendung von Fenfluramin in Studien und unter Alltagsbedingungen als sicher erwiesen. In der Gesamtschau des Profils und auch vor dem Hintergrund unserer heutigen Diskussion halten wir den Anspruch auf einen erheblichen Zusatznutzen für begründet. Es wäre schön, wenn Sie das genauso sehen.

Damit danke ich Ihnen ganz herzlich für die Aufmerksamkeit und Ihre Zeit. Wir freuen uns und sind sehr gespannt auf das Ergebnis. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer wie auch an unsere drei Kliniker, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen, die Sie uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:38 Uhr